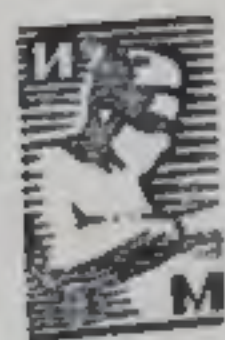


Д. А. Харкевич

Фармакология курареподобных средств



ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»
МОСКВА • 1969

Монография посвящена фармакологии и химии курареподобных веществ. В книге дается общая характеристика миорелаксантов с точки зрения их химического строения, механизма действия и практического применения. Приводится описание основных методов, которые используются при испытании миорелаксантов как в эксперименте, так и в анестезиологии. Подробно представлены данные о зависимости между химическим строением и курареподобной активностью различных классов соединений. Специальная глава посвящена локализации и механизму действия миорелаксантов. Обсуждается влияние этих веществ на рецепторы мышечных веретен. Для основных курареподобных препаратов отмечается наличие гистаминергических, ганглиоблокирующих, атропиноподобных и антихолинэстеразных свойств. В заключительной главе рассматривается вопрос о влиянии миорелаксантов на межнейронную передачу возбуждения в центральной нервной системе.

Монография рассчитана на фармакологов, химиков и клиницистов.

О Г Л А В Л Е Н И Е

<i>Предисловие</i>	3
Глава 1. Общая характеристика. Классификация	5
Глава 2. Методы испытания курареподобных средств	16
Глава 3. Химическое строение и курареподобная активность	39
Моно-четвертичные аммониевые соединения	39
Бис-четвертичные аммониевые соединения	69
1. Производные алифатического ряда	70
2. Алициклические производные	125
3. Ароматические производные	135
4. Гетероциклические соединения	153
Поли-ониевые соединения	177
Третичные и вторичные амины	190
Глава 4. О локализации и механизме действия курареподобных средств	199
Общая характеристика нервно-мышечной передачи	199
О локализации действия курареподобных средств	205
Об основных механизмах блокирующего действия курареподобных средств на нервно-мышечные синапсы	213
О химическом строении и физико-химических свойствах курареподобных средств, определяющих условия их взаимодействия с холинорецептивными структурами	225
О строении холинорецептивных структур	241
Глава 5. О влиянии курареподобных средств на иннервацию мышечных веретен	245
Глава 6. О выделении гистамина под влиянием курареподобных средств	252
Глава 7. Влияние курареподобных средств на вегетативную иннервацию	257
Влияние на м-холинорецептивные структуры	257
Влияние на холинэстеразу	260
Влияние на вегетативные ганглии	261
Глава 8. О влиянии курареподобных средств на центральную нервную систему	269
<i>Послесловие</i>	294
<i>Литература</i>	295

ПРЕДИСЛОВИЕ

Курареподобные средства получили большое распространение в анестезиологической практике. Они способствовали прогрессу самых разнообразных областей хирургии и сейчас широко используются при операциях на органах грудной и брюшной полости, в травматологии и ортопедии, акушерстве и гинекологии.

Кроме того, курареподобные средства применяют при лечении столбняка, при электросудорожной терапии, а также для устранения повышенного тонуса скелетных мышц при различных заболеваниях нервной системы.

Миорелаксанты играют важную роль и в разрешении многих проблем физиологии и фармакологии нервно-мышечных синапсов. Эти вещества в значительной степени способствовали выяснению механизма синаптической передачи возбуждения с двигательного нерва на скелетную мышцу.

Успехи в изучении зависимости между химическим строением курареподобных веществ и их физиологической активностью позволили сформулировать ряд общих принципов взаимодействия миорелаксантов с холинорецептивными образованиями мышц и т. д.

В связи с продолжающимся развитием исследований в области фармакологии и клинического применения курареподобных средств и возникла мысль в какой-то степени обобщить основные данные, касающиеся химии и фармакодинамики миорелаксантов.

Пользуюсь приятным случаем выразить сердечную признательность Василию Васильевичу Закусову за многие добрые и полезные советы. Приношу также искреннюю благодарность Александру Петровичу Сколдинову за помощь при систематизации разделов книги по химии курареподобных средств.

Ноябрь, 1965,
Москва

АВТОР

ми
ви
эф
по

ра

сре
кам

сре

нер
рат
цен
ные
мон

яда
кур
тох

выд
ках
кур
утр
уста

ГЛАВА ПЕРВАЯ

Общая характеристика. Классификация

Вещества, которые вызывают снижение тонуса поперечнополосатых мышц вплоть до их полного паралича, называют миорелаксантами. В зависимости от дозы таких веществ можно наблюдать различные степени эффекта — от незначительного понижения двигательной активности до полного расслабления всех мышц и остановки дыхания.

Исходя из локализации действия миорелаксантов, их принято подразделять на две группы:

1) миорелаксанты периферического действия, или курареподобные средства (d-тубокурарин-хлорид, паралион, диплацин, дитилин, декаметоний и др.);

2) миорелаксанты центрального действия, или мианезиноподобные средства (мианезин, мепробамат, зоксазоламин и др.).

Курареподобные средства характеризуются тем, что они блокируют нервно-мышечную передачу, в то время как мианезиноподобные препараты снижают мышечный тонус вследствие нарушения проведения в центральной нервной системе. На нервно-мышечные синапсы центральные миорелаксанты в терапевтических дозах не действуют. В настоящей монографии будут рассмотрены только курареподобные средства.

Кураре — это собирательное название различных видов стрельного яда, который многие столетия использовали в Южной Америке. Получают кураре из различных видов растений *Strychnos* (например, *Strychnos toxifera*) и *Chondodendron* (*Chondodendron tomentosum*).

В течение длительного времени в зависимости от способа упаковки выделялись три разновидности кураре: тубокураре (в бамбуковых трубках), тыквенный, или калабаш, кураре (в сосудах из тыкв) и горшечный кураре (в глиняных горшочках). В настоящее время это деление утратило смысл, так как структура большинства алкалоидов кураре установлена и известны источники их получения.

К настоящему времени из растительных источников и синтетическим путем получено большое количество курареподобных веществ, относящихся к разным классам химических соединений.

При классификации курареподобных средств обычно исходят из двух принципов: химического строения и механизма действия. По химическому строению курареподобные средства, применяемые в медицинской практике, могут быть представлены следующими основными группами:

- 1) бис-четвертичные аммониевые соединения (d-тубокурарин-хлорид, диплацин, парамион, дитилин, декаметоний и др.);
- 2) третичные амины (алкалоиды эритрины — β -эритроидин, дигидро- β -эритроидин; алкалоиды живокости — кондельфин, мелликтин).

Более подробные сведения о строении курареподобных средств представлены в табл. 1 (см. также главу 3).

По механизму действия курареподобные средства подразделяются на две группы. Одна из них включает вещества, действующие по типу d-тубокурарин-хлорида, вторая — по типу дитилина (сукцинилхолина). Bovet с сотрудниками (Bovet, Bovet-Nitti, Guarino, Longo, Fusco, 1951; Bovet, 1951) предложили называть миорелаксанты первой группы с большой молекулой — пахикураре¹, а вещества второй группы с более простой молекулой, имеющей небольшой размер и линейную структуру, — лептокураре².

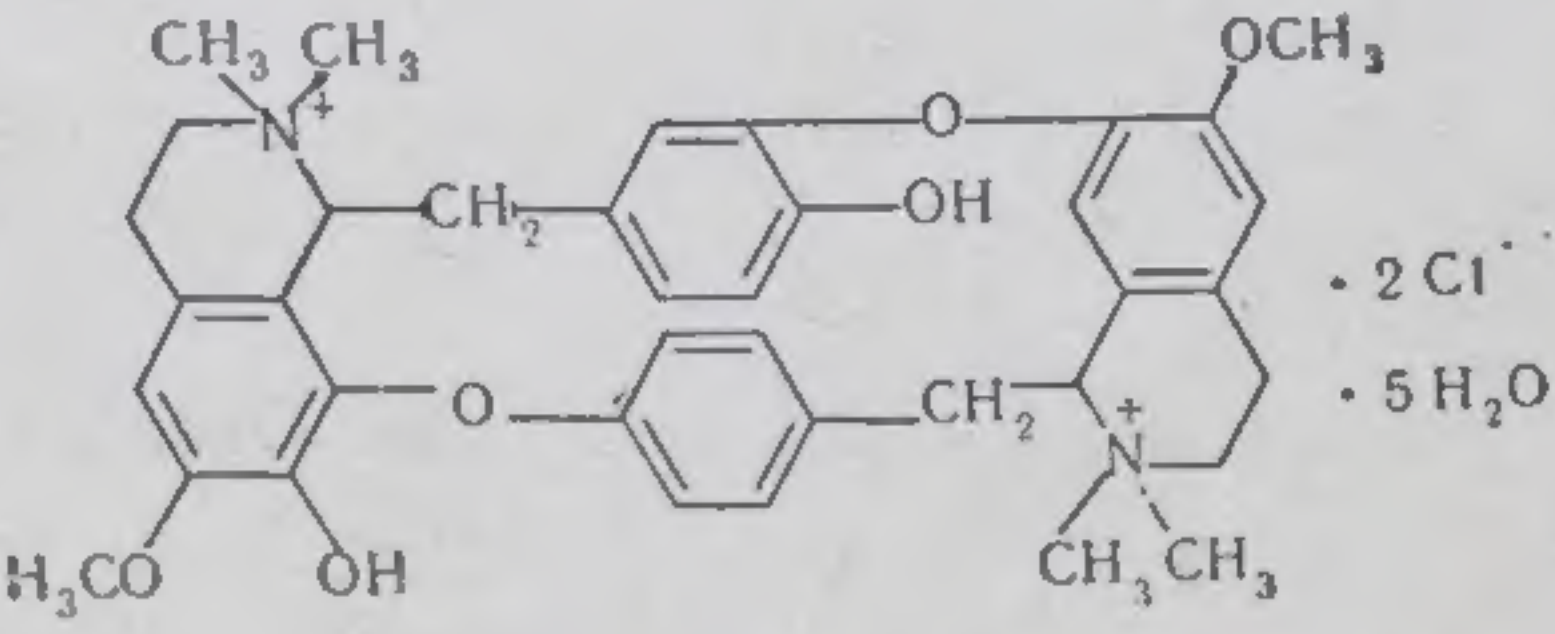
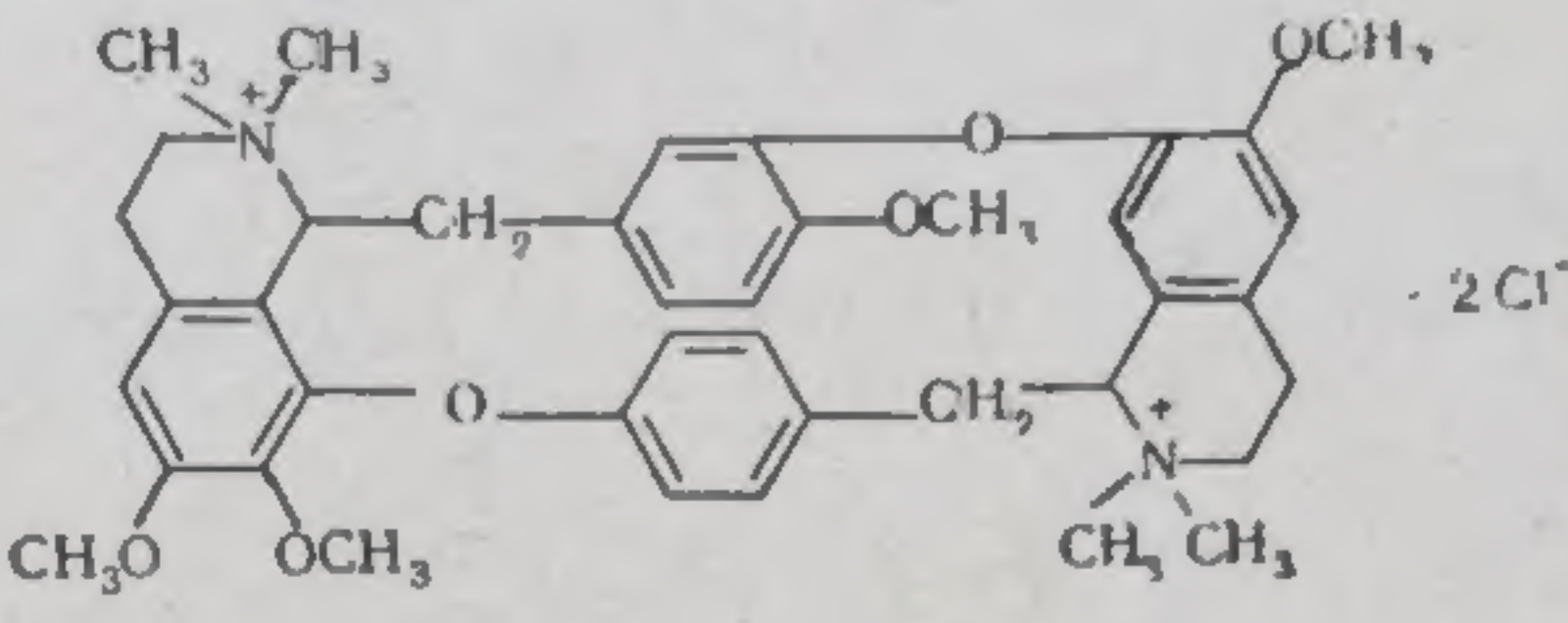
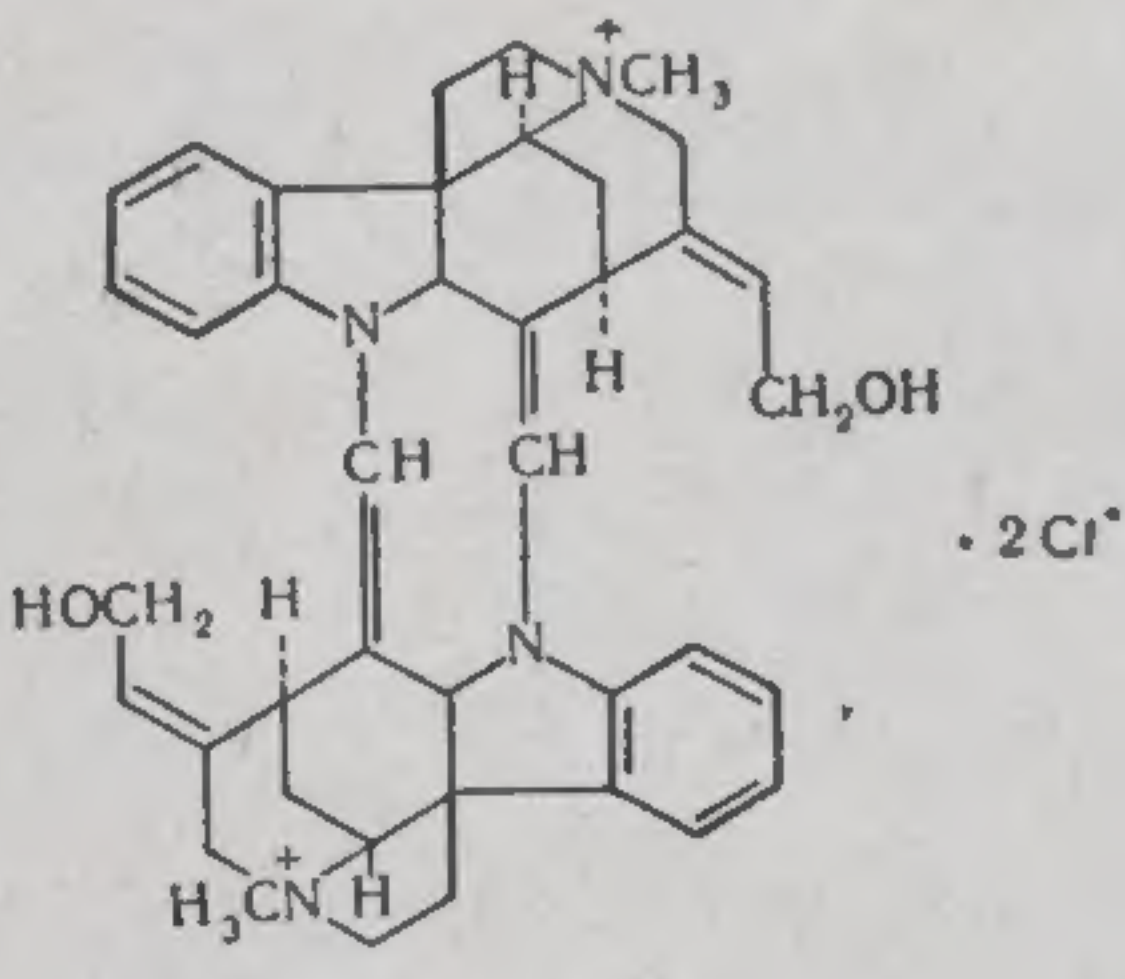
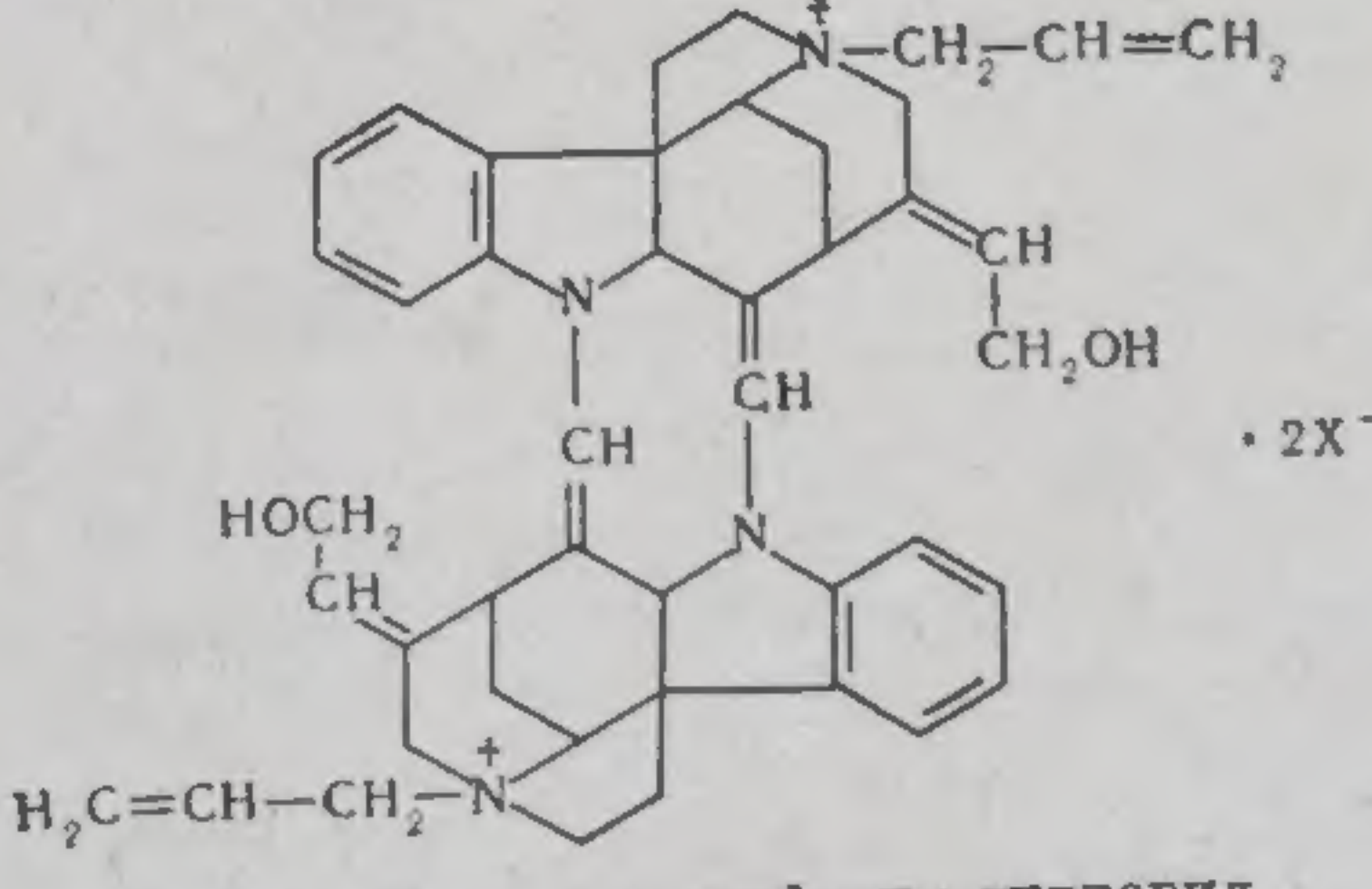
Paton и Zaimis (Paton a. Zaimis, 1952; Paton, 1953) называли вещества, аналогичные d-тубокурарину, миорелаксантами с конкурентным типом действия, имея в виду конкурентные взаимоотношения между медиатором ацетилхолином и данной группой соединений. Препараты типа дитилина, способные вызывать стойкую деполяризацию субсинаптической мембраны, были отнесены к деполяризующим миорелаксантам.

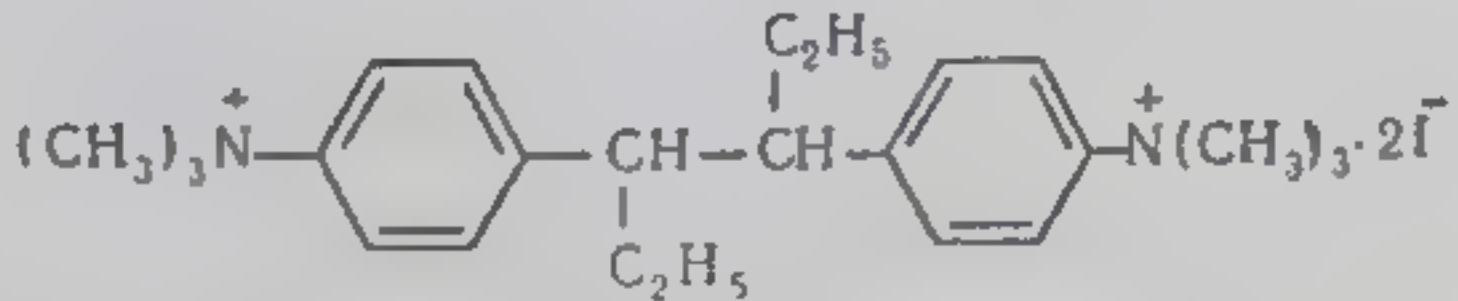
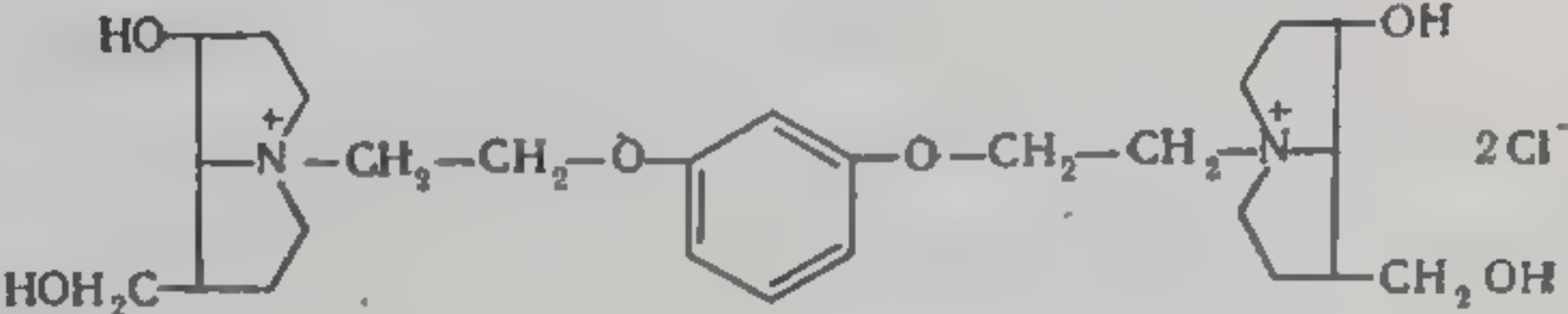
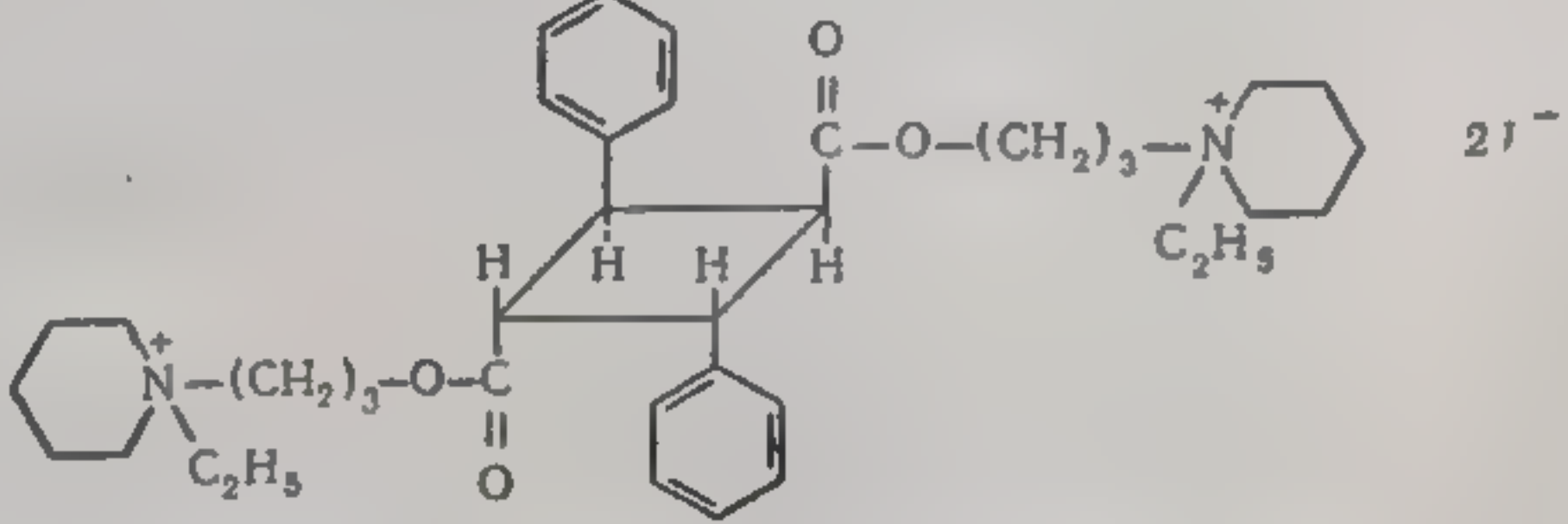
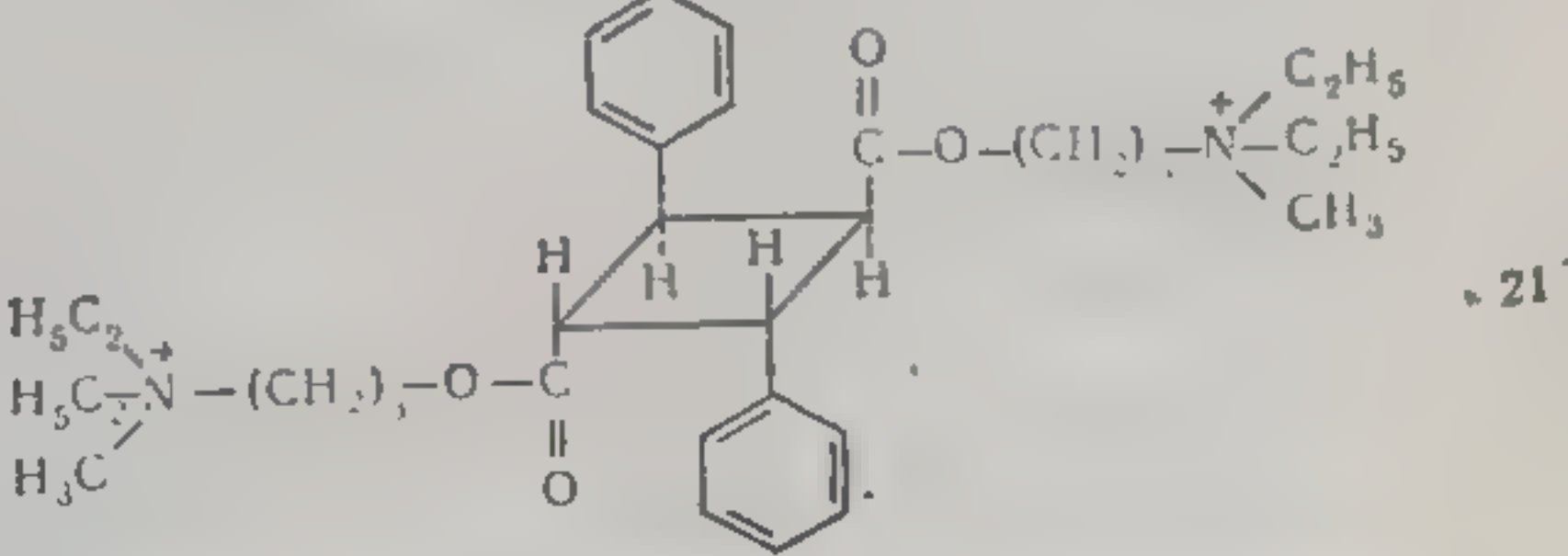
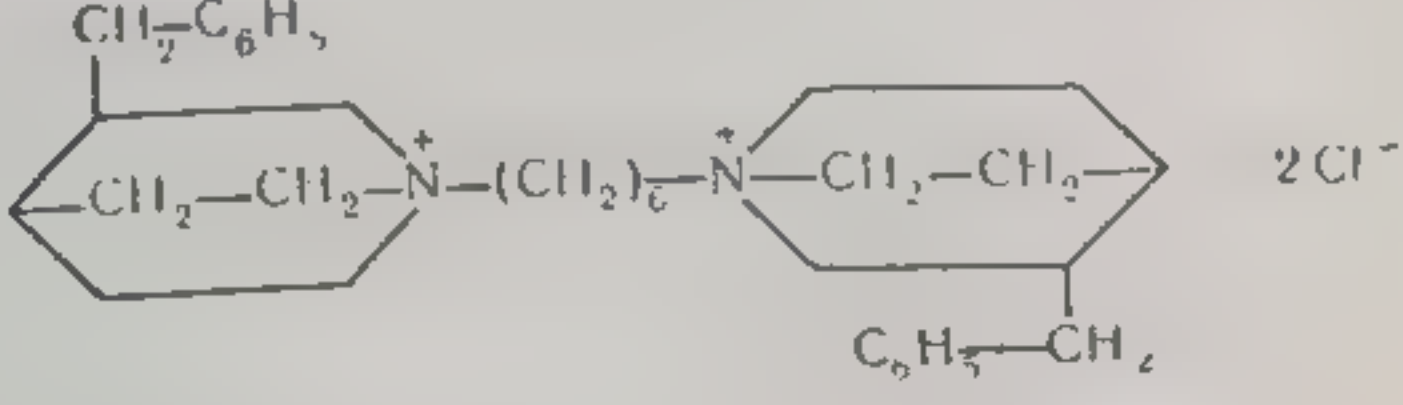
Foldes с сотрудниками (Foldes, 1954; Foldes, Wnuck, Hodges, Thesleff, de Beer, 1957), исходя из того, что вещества группы d-тубокурарина не всегда вступают в истинные конкурентные взаимоотношения с ацетилхолином, предложил заменить термин «конкурентные» на «недеполяризующие» или «антидеполяризующие». Таким образом, Foldes подразделяет миорелаксанты на деполяризующие и недеполяризующие (антидеполяризующие) средства.

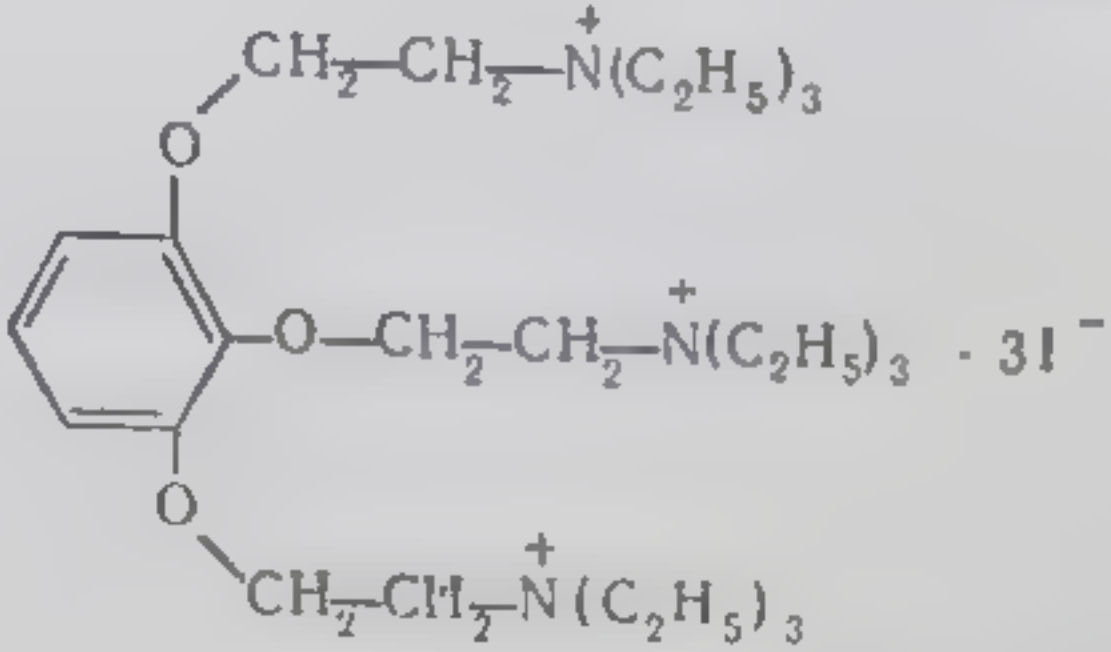
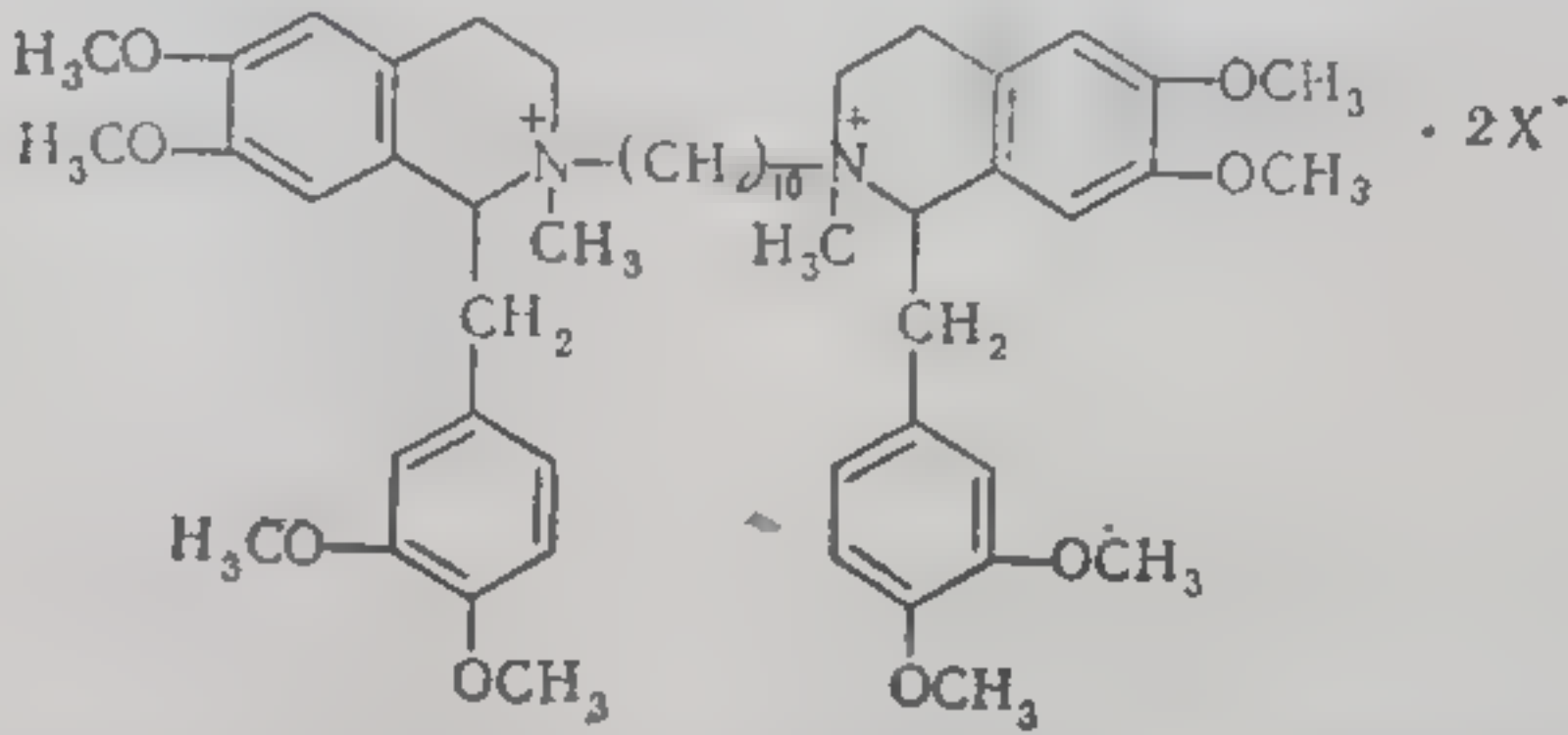
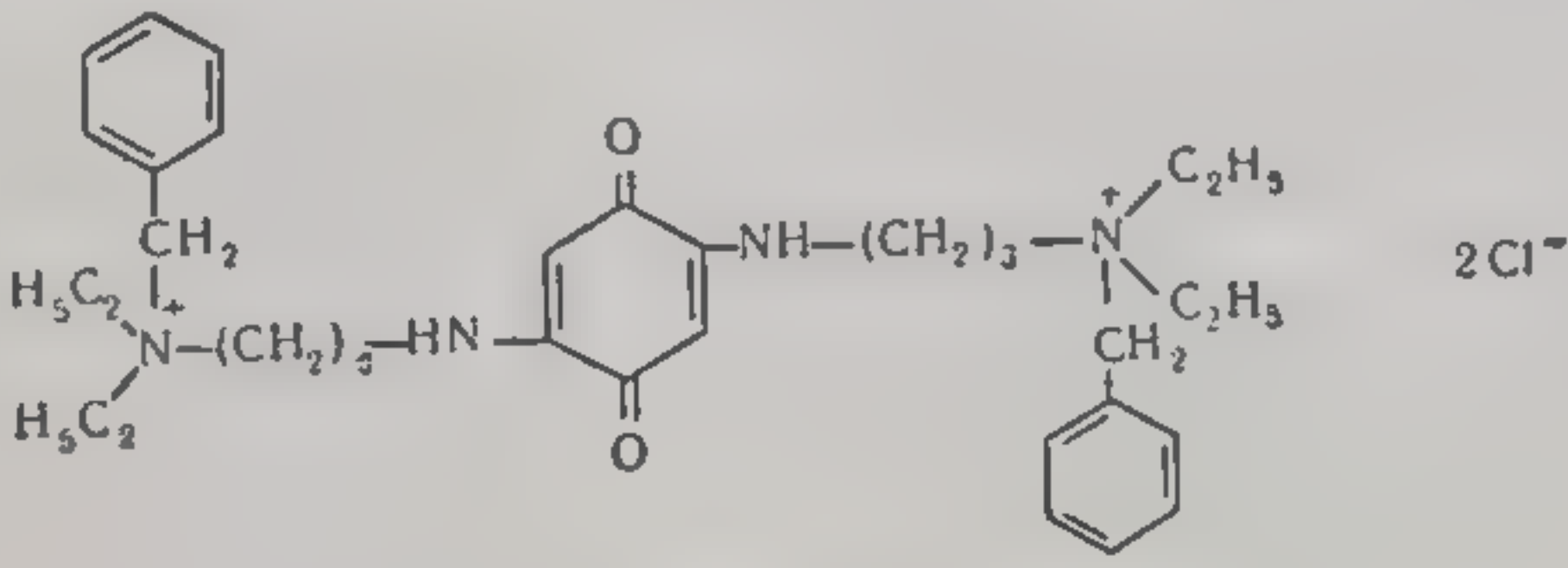
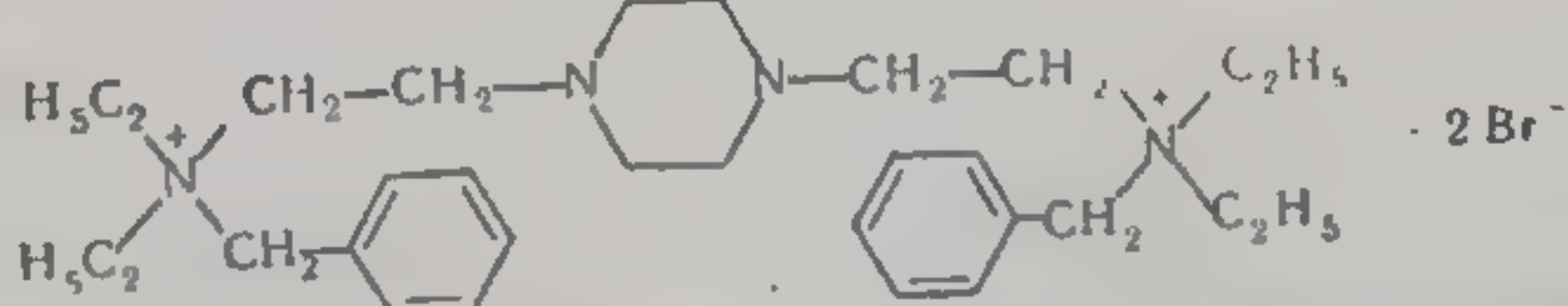
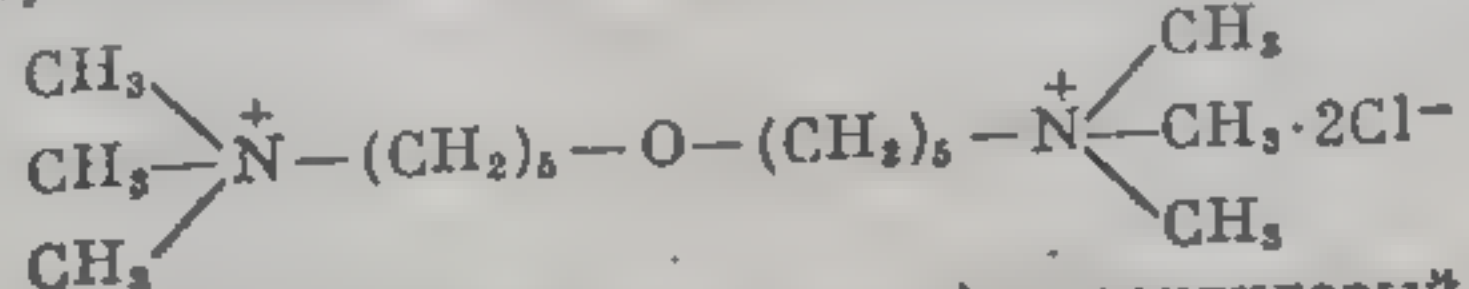
По Dallemagne (1951), курареподобные средства представлены двумя основными группами: кураремиметическими (типа d-тубокурарина) и ацетилхолиномиметическими (дитилин, декаметоний). Наконец, Ariens и соавторы (Rossum, Ariens, Linssen, 1958) предлагают группу d-тубоку-

¹ От *pachys* — толстый (греч.).

² От *leptos* — нежный, мягкий (греч.).

Название препарата и синонимы	Химическое строение
d-Tubocurarin-chlorid (Curalgina, Curarin «Asta», Curarin «HAF», Delacurarine, Intocostin-T, Myostatine, Tubadil, d-Tubarin, Tubocuran, Tubocurin)	 <p>d - Тубокурарин-хлорид пентагидрат</p>
Dimethyltubocurarinium-chlorid [Auxoperan, Curare B, Diamethine, D. M. E., Kondrocurare, Mecostin, Methyl-Curarin, Metubin (e), Viocurin]	 <p>d - O, O - Диметилтубокурарин - дихлорид</p>
Toxiferin-dichlorid	 <p>• 2 Cl⁻</p>
Alloferin (Alloferine, Ro 4-3916)	 <p>Диаллил-бис-нортоксиферин-дихлорид</p>

Название препарата и синонимы	Химическое строение
Парамион	 <p>Мезо-3,4-бис-(п-диметиламинофенил)- гексан-бис-метилиодид</p>
Диплацин	 <p>1,3-Диэтокси-α,α'-бис-платинециний дихлорид</p>
Анатруксоний	 <p>Дийодэтилат пиперидилпропанолового эфира α-труксилловой кислоты</p>
Циклобутоний	 <p>Дийодметилат диэтиламинопропанолового эфира α-труксилловой кислоты</p>
Квалидил	 <p>Дихлорид 1,6-ди-(3',3''-бензилхиноклидил- -1',1'')-гексана</p>

Название препарата и синонимы	Химическое строение
<p>Пиролаксон (Benzcurin, Benzkurin, F=2559, Flaxedil, Gallamin, HL 8583, Parexyl, Relaxan, Remyolan, Retensin, 3697 R. P., Sincurarin, Sincurarine, Syntubin, Tricuran)</p>	 <p>1,2,3-Три (β-триэтиламиноэтокс)-бензол трийодид</p>
<p>Laudexium methylsulfate (Compound 20, Curarexium, Methylsulfate, Laudissine, Laudolissin)</p>	 <p>Декаметилен-α, ω-бис-N [6,7-диметокси-1-(3',4'-диметоксибензил) N-метил-1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолиний] бисметил-сульфат</p>
<p>Benzochinoniumchlorid (Amilyt, Benzoquinonium chloride, Mytolon, Win 2747)</p>	 <p>2,5-Бис-(3 диэтиламинопропиламино)-бензохинонбисбензилхлорид</p>
<p>Isocurine (343 H. C., 132 LBC)</p>	 <p>Бис-N, N'-пиперазин (β-диэтиламиноэтил)-бис-бензилбромид</p>
<p>Oxydipentonium chlorid, (Brevantol, U. C. B. 5067)</p>	 <p>5,5'-Бис-(триметиламмоний хлорид)-дипентильовый эфир</p>

Название препарата и синонимы	Химическое строение
Prodeconiumbromid (Dioxa- hexadecaniumbromid, G 25178, Prestonal)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 - \text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - (\text{CH}_2)_{10} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}^+ \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \\ \text{COO}-\text{C}_3\text{H}_7 \end{array} \cdot 2\text{Br}^- \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$ <p>N, N, N', N'-Тетраметил-N, N'-бис-(карбопропоксиметил)- 3,14-диоксагексадекан-1,16-диаммонийбромид</p>
Decamethonium (C 10, Ceetin, Curalysin, Curam, Deca- curan, Decontrax, Dekacur- an, Dekamethonium, Dekameton, Eulissin, HL 8562, Procuran, Syncuran, Syncurin)	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+ - (\text{CH}_2)_{10} - \text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \cdot 2\text{G}^-$ <p>Декаметилен-бис-(триметиламмоний-галогенид)</p>
Дитилин (Anectine Chloride, Brevidil M, Celocurine, Compound 48—268, Cura- cholan, Curacholin, Cura- cit, Curalest, Elcurin, HL 8606, I. S. 370, Lepto- succin, L. T. 1, Lysthenon, M. 115, M. a. B. 2207, Midar- in, Mioplegine, Myo-Rela- xin, Pantolax, Quelicin, 4841 R. P. Scoline, Succic- curan, Succicurariumchlorid, Succinyl-Asta, Succinylcholin, Succinyldicholin, Sucostrine Chloride, Suxamethonium, Suxameton, Syntocur)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{COO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{COO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \end{array} \cdot 2\text{G}^-$ <p>Дигалоидометилат-бис-диметиламиноэтилового эфира янтарной кислоты</p>
Suxethonium (Brevidil E, I. S. 362, M. a. B. 2210, 4423 R. P., Tachicurarina, Tachicurarin, Tachicurar- yl)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{COO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}^+ \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{COO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}^+ \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array} \cdot 2\text{G}^-$ <p>Бис-(β-диметиламиноэтиловый эфир) янтарной кислоты бис-этилгалогенид</p>

Название препарата и синонимы	Химическое строение
Imbretil (BC 16)	$\begin{array}{c} \text{NH}-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ (\text{CH}_2)_6 \\ \\ \text{NH}-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3 \end{array} \cdot 2 \text{Br}^-$
Кондельфин	Гексаметилен-бис-карбамоилхолин дибромид
Мелликтин	$\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{O}_6 \text{N}^1$ $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_{10}\text{N}_2^1$

¹ Алкалоиды живокости являются третичными основаниями (возможную структуру их см. в главе 3, стр. 194).

рарина называть холинolitиками, а миорелаксанты, вызывающие деполяризацию, — холиномиметиками.

Следует отметить, что речь шла только об основных типах действия курареподобных средств. Вместе с тем существуют многие соединения, обладающие смешанными свойствами, т. е. может быть сочетание деполяризующего с конкурентным или неконкурентным действием и т. д. При этом один тип действия обычно в той или иной степени превалирует над другим (см. главу 4).

Исходя из имеющихся представлений, существующие миорелаксанты целесообразно представить следующими группами:

- 1) антидеполяризующие средства (конкурентного и неконкурентного действия);
- 2) деполяризующие средства;
- 3) вещества со смешанным типом действия.

В плане приведенной классификации становится очевидным, что общепринятый термин — курареподобные средства — неудачен. В данном случае имеются в виду не только кураремиметические средства (по типу действия), но и все другие вещества, способные избирательно блокировать нервно-мышечную передачу. Эти соединения подобны кураре только по конечному эффекту и локализации действия. Однако механизма действия веществ указанный термин не отражает. По-видимому, всю эту группу фармакологических средств правильнее называть «миорелаксантами периферического действия». Однако термин «курареподобные средства» настолько распространен, что мы не сочли целесообразным заменять его другим.

В анестезиологическую практику миорелаксанты вошли в 1942 г. (Griffith, Johnson, 1942). В настоящее время трудно указать область хирургии, где эти препараты не находили бы применения. Кроме того, они используются при лечении столбняка, а также при разнообразных поражениях нервной системы, сопровождающихся повышенным тонусом скелетной мускулатуры.

В связи с разнообразными показаниями к использованию миорелаксантов возникли и определенные требования к этим веществам. Совершенно очевидно, что не может быть «универсального» препарата, пригодного для всех случаев. Должен быть целый набор таких веществ с разными свойствами и с определенными показаниями к применению. Можно выделить ряд основных групп курареподобных средств.

Так, большой интерес представляют вещества с кратковременным действием. Продолжительность их эффекта должна измеряться 5—15 минутами. Такие средства удобны для проведения интубации, вправления вывихов, репозиции костных отломков и других непродолжительных манипуляций. Миорелаксанты короткого действия характеризуются хорошей управляемостью. Их можно вводить не только однократно, но и капельно или дробно в вену и тем самым обеспечивать проведение длительных операций. К числу веществ этой группы относится дитилин, который, однако, обладает рядом недостатков. Во-первых, он не имеет антагонистов. Кроме того, дитилин, вызывая стойкую деполяризацию, способствует освобождению из мышц значительных количеств ионов калия, что далеко не безразлично для деятельности различных органов и систем. В посленаркозном периоде больные могут жаловаться на боли в мышцах и т. д.

Широкое распространение в анестезиологии получили вещества средней продолжительности действия. Они вызывают миорелаксацию на 20—40 минут. К ним относятся d-тубокурарин-хлорид, парамиион, пиролаксон, диплацин и декаметоний. Аналогичная продолжительность эффекта наблюдается при введении небольших доз апатруксопия и циклобутона.

В этой группе должны быть две разновидности миорелаксантов: а) с большой и б) с малой шириной мышечнорасслабляющего действия¹.

Первые (декаметоний, диплацин, апатруксопий, циклобутопий) представляют интерес для проведения операций в нижней половине брюшной полости, на конечностях, т. е. в тех случаях, когда полное угнетение естественного дыхания не является обязательным. Препараты с малой

¹ Термин «широта мышечнорасслабляющего действия» является синонимом коэффициента безопасности и определяется диапазоном между дозами, в которых вещества парализуют мышцы туловища, и дозами, необходимыми для прекращения дыхания.

широтой мышечнорасслабляющего действия (например, d-тубокурарий-хлорид) удобны для оперативных вмешательств на органах грудной полости и верхней трети брюшной полости, когда необходимо быстрое и полное выключение дыхательных мышц.

Несомненный интерес представляют курареподобные средства длительного действия, вызывающие релаксацию мышц на 60—120 минут и более. Для этой группы также необходимы миорелаксанты как с малой, так и с большой широтой мышечнорасслабляющего действия. Они используются при проведении длительных операций, а также находят применение при терапии столбняка. К числу длительно действующих препаратов относится имбретил. Кроме того, продолжительную релаксацию легко можно получить при введении больших доз анатруксония и циклобутония. В принципе путем повышения дозы возможно пролонгировать действие любого миорелаксанта. Однако этим можно воспользоваться только в том случае, если препарат малотоксичен и не имеет серьезных побочных эффектов.

Особое место занимают курареподобные средства, эффективные при введении внутрь. Они могут быть использованы не только в анестезиологии, но и в клинике нервных болезней для устранения повышенного тонуса скелетных мышц. Обязательным требованием, предъявляемым к таким препаратам, является большая широта мышечнорасслабляющего действия, т. е. максимальная безопасность в смысле возможности выключения дыхания. Наиболее перспективными в этом отношении являются третичные амины, хорошо проникающие через тканевые мембраны.

За последние годы удалось выделить ряд алкалоидов живокости, которые эффективны при энтеральном введении (кондельфин, мелликтин). Они относятся к третичным основаниям. Возможная структура алкалоидов живокости приведена в главе 3, стр. 193.

Таким образом, по клиническому применению курареподобные средства могут быть представлены следующими группами:

I. Препараты для парентерального (главным образом внутривенного) введения.

1. Кратковременного действия (5—15 минут).
2. Средней продолжительности действия (20—40 минут):
 - а) быстро вызывающие апноэ;
 - б) минимально угнетающие дыхание.
3. Длительного действия (60—120 минут и более):
 - а) быстро вызывающие апноэ;
 - б) минимально угнетающие дыхание.

II. Препараты, активные при энтеральном введении (минимально угнетающие дыхание и обладающие значительной продолжительностью действия).

К курареподобным средствам предъявляется и ряд других требований. Так, для анестезиологии наиболее удобны вещества с коротким латентным периодом и быстрым развитием максимального эффекта. Восстановление исходного тонуса мышц после прекращения нервно-мышечной блокады также должно происходить возможно быстрее. Последнее условие играет важную роль в благоприятном течении посленаркозного периода.

Курареподобные средства должны обладать низкой токсичностью. При их применении не должны возникать серьезные побочные эффекты, например, такие, как бронхоспазм. Отрицательной чертой некоторых курареподобных средств является усиление ими секреторной активности желез (слюнных, бронхиальных). К числу возможных неблагоприятных эффектов следует также отнести нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия или брадикардия, повышение или снижение уровня артериального давления). Однако при проведении некоторых операций сочетание мышечнорасслабляющего действия с гипотензивным может быть целесообразным. Особенно нежелательны нарушения электролитного баланса, в частности сдвиг в распределении ионов калия, в той или иной степени наблюдающийся при введении деполяризующих препаратов. Не должно возникать осложнений в послеоперационном периоде (мышечные боли, нарушение функции кишечника, затруднения в отделении мокроты и т. д.). Иными словами, курареподобные средства должны обладать максимальной избирательностью действия, направленной на нервно-мышечные синапсы.

Одним из очень важных требований, предъявляемых к миорелаксантам, является наличие эффективных антагонистов. До сих пор этот вопрос разрешен благоприятно только в отношении конкурентно действующих препаратов. Как известно, в качестве их антагонистов широко используют прозерин и тензилон (эдроний).

Несмотря на широкое применение миорелаксантов, до сих пор ощущается большая потребность в активных препаратах с высокой избирательностью действия и различной продолжительностью миопаралитического эффекта. В основном желательно создание новых недеполяризующих миорелаксантов, так как деполяризующие средства не имеют антагонистов, вызывают нарушение электролитного баланса и другие побочные эффекты. Из числа недеполяризующих миорелаксантов предпочтение следует отдать веществам с конкурентным типом действия, так как для них имеются особенно активные антагонисты (прозерин, галантамин, тензилон).

Исходя из требований практической медицины, следует считать целесообразным получение следующих конкурентных миорелаксантов:

А. Для парентерального введения:

1) короткого действия;

2) средней продолжительности действия:

а) полноценных заменителей d-тубокурарин-хлорида (с малой токсичностью и отсутствием побочных эффектов);

б) препаратов с большой широтой мышечнорасслабляющего действия (минимально угнетающих спонтанное дыхание).

3) веществ, действующих в течение нескольких часов (необходимых при лечении столбняка).

Б. Длительно действующих миорелаксантов для энтерального введения (с большой широтой мышечнорасслабляющего действия).

Возможно, что этот перечень потребует каких-либо дополнений, однако очевидной является необходимость дальнейших поисков курареподобных средств, арсенал которых недостаточен и требует пополнения новыми, более совершенными препаратами.

ГЛАВА ВТОРАЯ

Методы испытания курареподобных средств

При изучении курареподобной активности используют различных холоднокровных и теплокровных животных — лягушек, голубей, цыплят, мышей, крыс, морских свинок, кроликов, кошек, собак, обезьян.

История экспериментального изучения кураре начинается с классических опытов Claude Bernard и сотрудников (Bernard et Pelouze, 1850), выполненных на лягушках. О курареподобной активности судили по блокированию передачи возбуждения с седалищного нерва (при его электрическом раздражении) на икроножную мышцу. Кроме того, можно воспользоваться препаратом седалищный нерв — портняжная мышца. В обоих случаях опыты проводят как *in vivo*, так и *in vitro* (Lewis, Muir, 1959a). Считается особенно удобным изолированный препарат портняжной мышцы лягушки: амплитуда сокращений мышцы при непрямом раздражении сохраняется постоянной в течение многих часов, а максимальный эффект веществ развивается быстро, так как портняжная мышца имеет небольшую величину (Ing, Wright, 1931, 1933; Ing, 1936).

Некоторые авторы проводят сравнительную оценку курареподобных средств на целых лягушках. Основным критерием является симптом переворачивания. Вещества обычно вводят в лимфатический мешок и через определенные интервалы времени определяют способность лягушек принимать естественное положение при переворачивании их на спину. При этом устанавливают среднюю эффективную дозу (ED_{50}) с доверительными границами. При необходимости может быть определена и средняя смертельная доза.

Однако для испытания курареподобных веществ лягушки являются малоподходящим объектом, так как чувствительность их к миорелаксантам существенно отличается от таковой для теплокровных. Кроме того, в разное время года устойчивость лягушек к курареподобным веществам неодинакова.

При изучении механизма действия веществ широко используют изолированную прямую мышцу живота лягушки (Chang, Gaddum, 1933). Деполаризирующие миорелаксанты вызывают контрактуру мышцы. Недеполаризирующие препараты таким свойством не обладают, но предупреждают стимулирующий эффект ацетилхолина. Изолированную прямую мышцу живота лягушки помещают в оксигенированный раствор Рингера для холоднокровных при комнатной температуре. Действие деполаризирующих веществ типа декаметония обычно наблюдают при 3—5-минутном контакте их с мышцей. Затем следует отмывание до полного восстановления исходного тонуса мышцы, которое может длиться до 20—30 минут.

При изучении антагонизма курареподобных средств с ацетилхолином на изолированной прямой мышце живота лягушки придерживаются следующей схемы опыта. Сначала вводят ацетилхолин (в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-6}$). Время контакта ацетилхолина с мышцей, необходимое для ее максимального сокращения, соответствует 60—90 секундам. Затем мышцу «отмывают» раствором Рингера и через 5—6 минут введение ацетилхолина повторяют. После получения 2—3 одинаковых сокращений мышцы на ацетилхолин вводят испытуемое курареподобное средство за 1—3 минуты до очередного введения ацетилхолина. Об п-холинолитической активности веществ судят по снижению реакции мышцы на ацетилхолин.

Прямой мышцей живота лягушки можно воспользоваться и для количественной характеристики курареподобной активности. В этом случае определяют зависимость между логарифмом дозы и эффектом и графически устанавливают ЭК₅₀ (средняя эффективная концентрация). Задача заключается в том, чтобы на одной мышце подобрать 3—4 концентрации испытуемого миорелаксанта, дающего снижение эффекта ацетилхолина (контрактуры мышцы) в границах 16—84%. При этом следует иметь в виду, что концентрация вводимого ацетилхолина имеет очень большое значение. Идеальным было бы сокращение всех мышечных волокон в изолированном препарате. Однако, учитывая S-образную зависимость между концентрацией ацетилхолина и эффектом, такой путь выбирать не следует. Это в основном связано с тем, что в тех концентрациях, в которых ацетилхолин вызывает почти максимальное сокращение мышцы, он не может быть использован, так как при повторных введениях амплитуда сокращений мышцы прогрессивно снижается. Поэтому необходимо создавать такую концентрацию ацетилхолина, которая соответствовала бы ЭК₅₀ или ЭК₈₄. Можно также подбирать максимальные концентрации ацетилхолина, которые при 5—15-минутном интервале между введениями давали бы постоянную реакцию. Складывается впечатление, что при более высоких концентрациях ацетилхолина вариабельность результатов для разных лягушек меньше, чем при низких концентрациях.

Для оценки активности и механизма действия курареподобных веществ нередко используют птиц — кур (цыплят) и голубей. При введении деполяризующих веществ у них возникает спастический паралич, а недеполяризующие миорелаксанты вызывают вялый паралич (Buttle, Zaimis, 1949) (рис. 1).

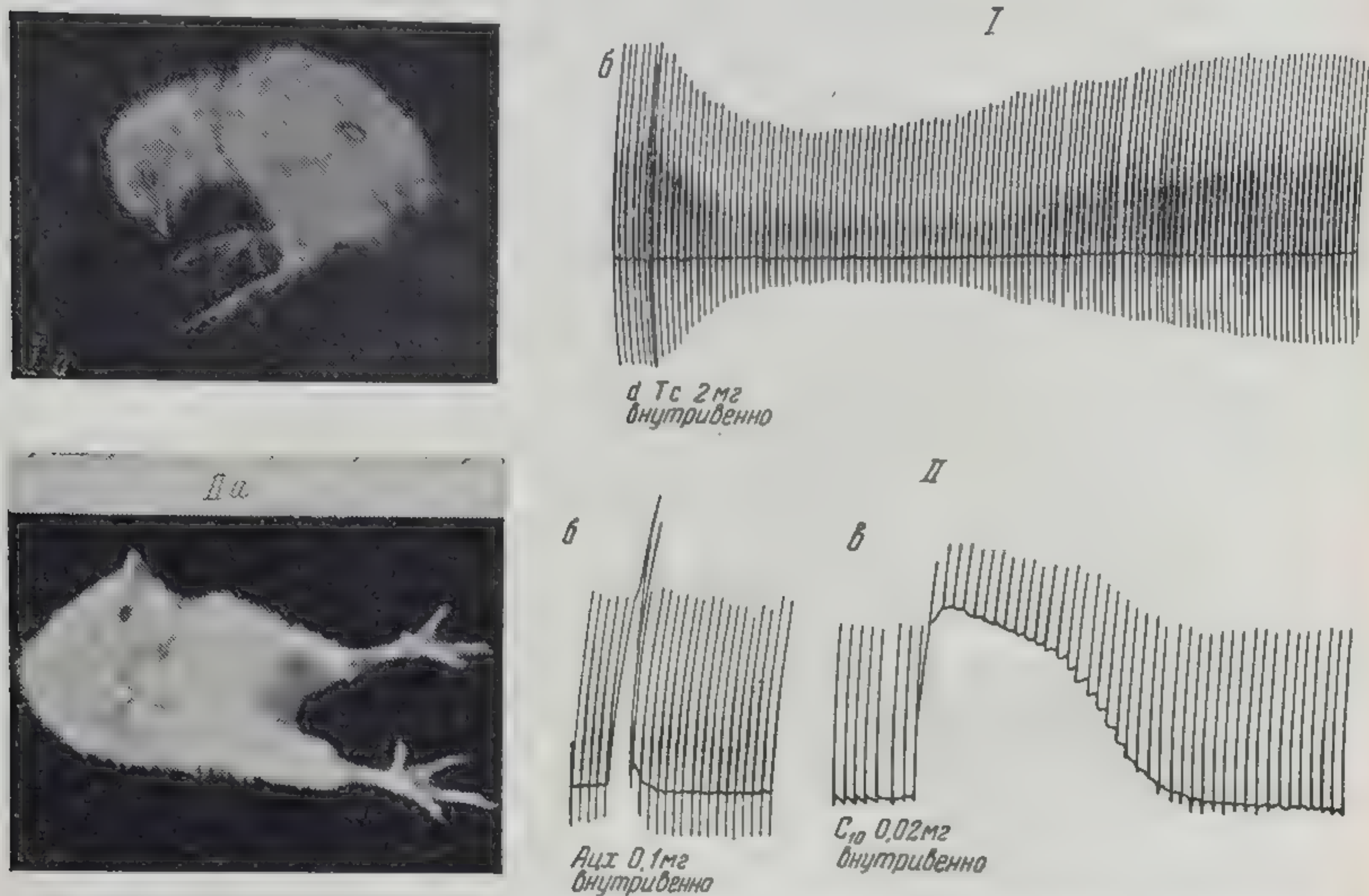


Рис. 1. Влияние недеполяризующих и деполяризующих миорелаксантов на цыплят. I — вялый паралич (a) и угнетение передачи возбуждения на икроножную мышцу (б) после внутривенного введения *d*-тубокурарин-хлорида (*d* — Тс); II — спастический паралич (a) и контрактура икроножной мышцы (б) после введения декаметония; б — контрактура икроножной мышцы после введения ацетилхолина (Ачх).

Весьма демонстративна на птицах фазность действия веществ смешанного типа. Так, Zaimis (1953) при введении тридекаметония наблюдала следующую картину. На фоне контрактуры конечностей наступал вялый паралич мышц шеи, который постепенно распространялся на конечности и все остальные мышцы.

Для сопоставления активности деполяризующих веществ в опытах на птицах можно воспользоваться определением ЭД₅₀ (при внутривенном или внутрибрюшинном введении препаратов).

Количественная оценка курареподобных препаратов удобна на икроножной мышце кур (Pelikan, Smith, Unna, 1954; см. также рис. 1) и го-лубей (Ginzel, Klupp, Werner, 1951). Опыты на курах проводят на фоне наркоза (нембутал 25—30 мг/кг внутривенно) и при искусственном дыхании. Натяжение мышцы 100—200 г. Для раздражения нерва используют супрамаксимальные прямоугольные импульсы различной частоты (от 0,1—0,5 до 200—300 стимулов в секунду) с продолжительностью каждого 0,1—1 мсек.

Для суждения об активности веществ типа декаметония Pelikan и соавторы (Pelikan, Smith, Unna, 1954) предлагают определение двух величин. Одна из них отражает способность препаратов вызывать контрактуру. Для этого устанавливают KD_{25} , т. е. дозу, при введении которой возникает контрактура, соответствующая по величине 25% от максимальной. За 100% эффект принимают величину контрактуры, вызываемой декаметонием в дозе 50—60 μ г/кг или ацетилхолином в дозе 1 мг/кг. Вводят эти вещества обычно в самом начале и в конце опыта. Кроме того, определяют PD_{50} — дозу, в которой вещества угнетают нервно-мышечную передачу на 50%. За 100% в данном случае принимают исходную амплитуду сокращений мышцы при ее непрямом раздражении супрамаксимальными стимулами.

При испытании декаметония было показано, что последовательные дозы можно вводить с интервалом в 15—20 минут. При этом предыдущее введение вещества не сказывается на последующем. KD_{25} и PD_{50} определяют графически по соотношению величины эффекта и логарифма дозы. В этих опытах испытуемые вещества вводят внутривенно или внутриартериально к икроножной мышце.

Удобным объектом для исследования деполаризующих веществ является *m. biventer cervicis* цыплят (Ginsborg, Warriner, 1960). Чувствительность этой мышцы к декаметонию в 100 раз выше, чем прямой мышцы живота лягушки. Кроме того, используют нервно-мышечный препарат *m. biventer cervicis* голубя (Gryglewski, Mikos, 1964).

При первичной оценке курареподобных средств широкое распространение получили опыты на мышцах. Наиболее простой вариант эксперимента сводится к определению миорелаксации по боковому положению. Реакцию учитывают в альтернативной форме. Активность веществ сопоставляют по величине ED_{50} методом Литчфилда и Уилкоксона или другими методами (М. Л. Беленький, 1959).

Оценку результатов можно несколько расширить. Так, прежде всего устанавливают дозы, в которых вещества вызывают симптом склопления головы ($ССГ_{50}$). Затем определяют парализующую дозу (PD_{50}) по боковому положению. Далее устанавливают дозы, в которых вещества вызывают апноэ и гибель животных (AD_{50}). В заключение можно при искусственном дыхании выявить дозы, в которых испытуемые вещества ока-

зывают токсический эффект, сопровождающийся падением артериального давления и остановкой сердца ($ЛД_{50}$). Соотношение $АД_{50}/ССГ_{50}$, $АД_{50}/ПД_{50}$ дает представление о широте мышечнорасслабляющего действия веществ, или о так называемом коэффициенте безопасности. Последний характеризует диапазон между дозами, в которых вещества вызывают миорелаксацию, и дозами, необходимыми для остановки дыхания.

Термин «широта мышечнорасслабляющего действия» мы предлагаем вместо принятого определения «терапевтическая широта». Для курареподобных препаратов значение «терапевтическая широта», или «терапевтический индекс», имеет иное содержание, чем для всех прочих лекарственных средств. В эксперименте о терапевтической широте судят по диапазону между дозой, в которой данное соединение вызывает основной фармакотерапевтический эффект, и дозой, при введении которой наблюдается летальный исход. Терапевтическая широта (индекс) обычно определяется отношением $АД_{50}/ЭД_{50}$. Для курареподобных средств и $ЭД_{50}$ и $ЛД_{50}$ характеризуют их специфическое действие на нервно-мышечную передачу. Хорошо известно, что смерть при введении курареподобных веществ обусловлена остановкой дыхания, связанной с блоком синапсов дыхательных мышц. Поэтому отношение $ЛД_{50}/ЭД_{50}$ характеризует только различие в чувствительности дыхательных мышц и мышц туловища к испытуемому миорелаксанту. Условно этот параметр и был обозначен как широта мышечнорасслабляющего действия. Что касается истинного значения терапевтической широты, то о ней можно судить только в условиях искусственного дыхания. Устанавливают дозу, которая необходима для тотальной миорелаксации с остановкой спонтанного дыхания ($АД_{50}$), и дозу, при введении которой наступает смерть животного от падения артериального давления и остановки сердца ($ЛД_{50}$). Таким образом, терапевтическая широта (индекс) для курареподобных средств определяется отношением $ЛД_{50}/АД_{50}$. При малом количестве животных для каждого из них устанавливают отношение $ЛД/АД$.

Нередко при испытании курареподобных средств находит применение метод наклонной плоскости (Thompson, 1946), который заключается в следующем. Мышей помещают на мелкоячеистую сетку, расположенную под углом 60° . Эффект считается положительным, если животное не удерживается на сетке и скатывается вниз. Для испытания каждой дозы обычно берут не менее 10 мышей. При введении веществ в хвостовую вену объем инъецируемого раствора не должен быть большим. Рационально вводить по 0,01 мл на каждые 2 г веса тела. Эффект регистрируют в течение первых 10—20 минут после инъекции. Однако начинать наблюдения следует с первой минуты, так как для некоторых соединений латентный период очень короток и максимальный эффект может наступать очень быстро. При подкожном введении препараты всасываются медленнее, поэтому результат фиксируется в течение 3 часов (Norre, 1950)

Для
толку
Нер. На
шей по
Если мы
как пол
мешают
жительно
от пути
Активно

Рис.

В лаб
важного о
А. И. Тер
рефлексе
площадку,
ледняя по
сетка соед
до 250 г.
хвост опр
шкале). В
дят испыты
ности явля
mel, Gold,

Для суждения о курареподобных свойствах можно использовать методику вращающегося стержня или барабана (Skinner, Young, 1947; Collier, Hall, Fieller, 1949; Dunham, Miya, 1957). В таких экспериментах мышей помещают на медленно вращающийся стержень или барабан (рис. 2). Если мышь не удерживается и падает со стержня, эффект оценивают как положительный. Для испытания каждой дозы берут 10 мышей, помещают их на вращающийся стержень примерно на 2 минуты. Продолжительность наблюдения зависит от длительности действия вещества и пути его введения. Результат оценивают в альтернативной форме. Активность сопоставляется по PD_{50} .



Рис. 2. Общий вид установки с вращающимся стержнем, разделенным на секции.

В лаборатории Г. А. Пономарева была предложена методика градуированного определения курареподобной активности на мышах (рис. 3; А. И. Терехина, 1965). Принцип ее основан на защитном хватательном рефлексе мышей. Установка представляет собой легкую вертикальную площадку, изготовленную из мелкоячеистой металлической сетки. Последняя подвижно укреплена на двух вертикальных стержнях. Внизу сетка соединена с пружинным динамометром, отградуированным от 0 до 250 г. Животное помещают на сетку. Потягиванием мыши вверх за хвост определяют максимальную мышечную силу (по градуированной шкале). В среднем она составляет 4,4 г на каждый грамм веса. Затем вводят испытуемое вещество и получаемый эффект выражают в процентах от исходного. Предлагаемый способ определения курареподобной активности является модификацией методики Frommel и сотрудников (Frommel, Gold, Fleury, 1957), которые использовали горизонтально распо-

женную площадку. Путем подвешивания гирек разного веса определяли нагрузку, максимально выдерживаемую животным. Такой способ требует значительной затраты времени и в целом мало удобен. В этом отношении установка в модификации Г. А. Пономарева отличается в лучшую сторону. Она очень проста и позволяет быстро определить функциональное состояние мышц.

Следует иметь в виду, что мышцы значительно более чувствительны к недеполяризующим веществам, чем к деполяризующим.



Рис. 3. Установка с динамометром для определения активности миоэлаксантов на мышцах.

При исследовании курареподобных средств крысы могут быть использованы в тех же условиях опыта, что и мыши. Действие веществ можно оценивать по боковому положению животных, методиками наклонной плоскости или вращающегося стержня, а также по остановке дыхания и летальному исходу. При этом необходимо учитывать, что крысы обладают низкой чувствительностью к деполяризующим веществам.

Нередко при испытании недеполяризующих курареподобных средств применяют изолированный френико-диафрагмальный препарат крысы (Bülbring, 1946; рис. 4). Для опытов забивают взрослых крыс и обескровливают путем перерезки сонных артерий. Грудную клетку вскрывают справа от грудины. Органы средостения осторожно отсепааровывают от грудины, затем удаляют переднюю часть грудной стенки. После экстирпации долей левого легкого из окружающих тканей выделяют левый п. phrenicus. Брюшные мышцы перерезают по левой реберной дуге, затем

вырезают сегмент диафрагмы, фиксированный с одной стороны на ребре (примерно 20 мм) и заканчивающийся сухожильной частью (около 2 мм). Разрез делают параллельно ходу мышечных волокон, отступя по 5 мм вправо и влево от места вхождения левого п. phrenicus в диафрагму. Нерв сохраняют длиной примерно 5 см. Препарат помещают в раствор Тироде с двойным содержанием глюкозы. Один конец диафрагмы с частью ребра фиксируют платиновым крючком (см. рис. 4). К сухожильной части прикрепляют лигатуру, идущую к легкому изотомическому рычажку, регистрирующему мышечные сокращения. Для

стимуляции нерва могут быть использованы специальные жидкостные электроды (Collison, 1933). Раздражение осуществляется супрамаксимальными прямоугольными стимулами продолжительностью 0,5—2 мсек

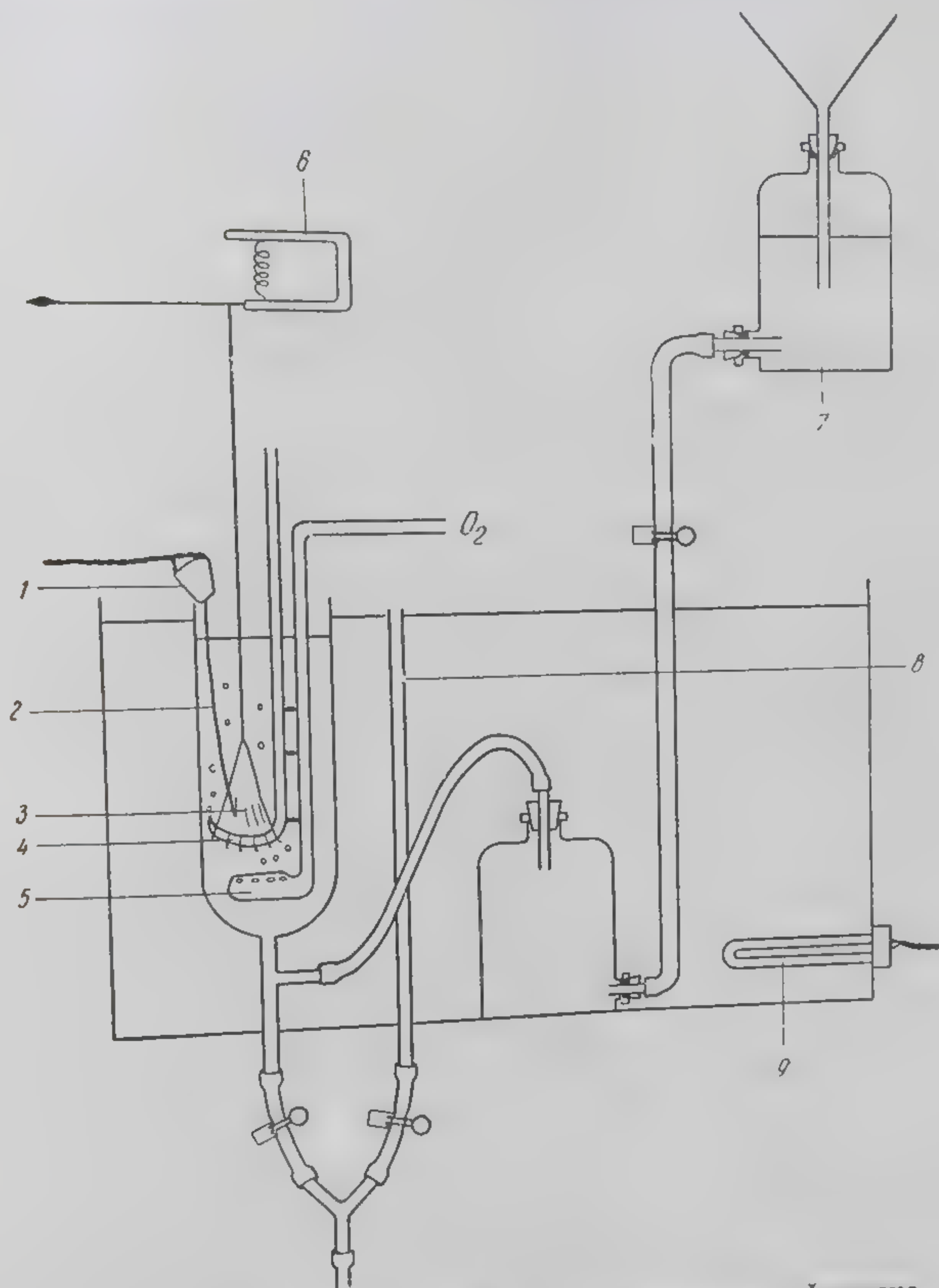


Рис. 4. Схема установки для изолированного френико-диафрагмального препарата.
 1 — раздражающие электроды; 2 — п. phrenicus; 3 — диафрагма; 4 — стеклянный крючок с платиновыми петлями для фиксации диафрагмы; 5 — стеклянная трубка с мелкими отверстиями для кислорода; 6 — регистрирующее устройство; 7 — питательный раствор; 8 — трубка для регуляции уровня воды; 9 — нагревательная спираль.

и частотой 6—10 в минуту. По данным West (1947) и Zoha (1958), наиболее стабильные ответы и хорошее восстановление наблюдаются при температуре питательного раствора 20°. Температура должна быть постоянной в течение всего опыта, так как малейшие колебания существенно отражаются на функциональном состоянии препарата. Аэрация раствора осуществляется смесью кислорода (95%) и углекислого газа (5%), либо одним кислородом. Время контакта испытуемых веществ с препаратом — примерно 3 минуты (Chou, 1947). Значительным недостатком френико-диафрагмального препарата крысы является крайне низкая чувствительность к деполяризующим веществам. Сопоставление активности различных веществ можно проводить по ЭД₅₀ (Klupp, Kraupp, Stormann, Stumpf, 1953) или путем сравнения концентраций веществ, вызывающих одинаковую степень угнетения нервно-мышечной передачи (Barlow, Ing, 1948).

Курареподобные свойства исследуют также на *m. masseter* крысы (Vanecsek, Protiva, 1955).

Большой интерес представляет возможность внутриклеточного отведения потенциалов от мышц хвоста крысы *in vivo* (Steg, 1964; Roberts, Thesleff, 1965). Этот метод удобен тем, что фиксация хвоста относительно проста. При этом сохраняется возможность регистрации вызванных потенциалов при сохраненном кровообращении¹.

В связи с низкой чувствительностью френико-диафрагмального препарата крысы к деполяризующим веществам последние могут быть испытаны на френико-диафрагмальном препарате морской свинки (Creese, Taylor, Tilton, 1959, 1963).

К числу наиболее распространенных критериев эффективности миорелаксантов относится симптом склонения головы у кроликов (Bennet, 1941; Dutcher, 1946; Dutta, McIntosh, 1949; Varney, Linegar, Holaday, 1949). Опыты проводят на intactных кроликах весом 1,5—3 кг. Вещества вводят внутривенно. Этот путь введения дает наиболее стабильные и хорошо воспроизводимые результаты. Действие курареподобных средств проявляется в расслаблении мышц шеи. Кролик теряет способность удерживать голову и она опускается вниз. Вещества можно вводить постепенно или одномоментно. При инфузии препаратов большое значение имеет скорость введения. Это в значительной степени связано с латентным периодом, скоростью инактивации и элиминации веществ. d-Тубокурарин-хлорид рекомендуют вводить по 0,1 мл каждые 15 секунд (в 1 мл содержится 0,3 мг вещества). Эффект должен наступить в течение 3—8 минут. Миорелаксанты, аналогичные d-тубокурарин-хлориду, следует испытывать по такой же схеме. Меняется лишь концентрация

¹ Более подробные сведения о методах микроэлектродного отведения потенциалов скелетных мышц у разных животных приведены в монографии Bures, Petran и Zachar (1960).

вещества в растворе. Вводят вещества из микробюретки. Каждому кролику можно вводить препарат не более одного раза в день. Испытуемое вещество вводят 6—10 кроликам. Для каждого из них определяют дозу, в которой вещества вызывают симптом склонения головы. Затем подсчитывают среднюю дозу с доверительными границами. Для сравнительной оценки в качестве стандарта целесообразно использовать d-тубокурарин-хлорид.

Относительную активность веществ можно определять для каждого кролика. В этом случае в один день вводят испытуемый препарат, а на следующий — d-тубокурарин-хлорид.

Вещества, имеющие короткий латентный период, быстро инактивирующиеся или быстро элиминирующиеся из организма, т. е. миорелаксанты с очень непродолжительным действием, удобнее вводить одномоментно. В этом случае определяют среднюю эффективную дозу, в которой вещества вызывают симптом склонения головы у 50% кроликов. Таким путем можно определять активность всех миорелаксантов. Недостатком последнего варианта является большая продолжительность эксперимента или необходимость использования значительного числа животных.

На кроликах по симптому склонения головы удобно изучать взаимодействие миорелаксантов с другими веществами. Особенно большой интерес представляют исследования по изысканию антагонистов. Схема эксперимента проста. Сначала определяют дозу курареподобного средства, в которой оно вызывает симптом склонения головы. На следующий день предварительно вводят предполагаемый антагонист и снова определяют дозу, в которой миорелаксант вызывает тот же эффект. Этот принцип можно использовать и для установления механизма действия веществ. Если предварительное введение (за 15 минут) прозерина (0,1 мг/кг подкожно) уменьшит активность изучаемого миорелаксанта, то есть основание отнести его к недеполяризующим препаратам.

На кроликах возможно определение доз, в которых вещества вызывают миорелаксацию, апноэ (AD_{50}), а также остановку сердца и гибель животного (LD_{50}) в условиях искусственного дыхания. Таким образом устанавливают широту мышечнорасслабляющего действия (коэффициент безопасности) и терапевтическую широту.

В статье Loomis (1963) описан метод регистрации сокращений диафрагмы кролика *in situ*. У наркотизированных кроликов при искусственном дыхании вскрывают грудную клетку. Левый диафрагмальный нерв на 2 см выше его вхождения пересекают. На правый диафрагмальный нерв на 2 см выше его вхождения накладывают биполярный электрод, над которым нерв пересекают. В диафрагму накладывают биполярный электрод, над которым нерв пересекают, отступя примерно на 1 см. Ложкообразный рычажок из плексиглаза, изогнутый соответственно контуру правой части диафрагмы, вводят через разрез в брюшной стенке в пространство между диафрагмой и печенью (рис. 5). Легкая пружина, соединенная с рычажком, создает

давление последнего на нижнюю поверхность диафрагмы. Кроме того, рычажок соединен с измерителем напряжения. Нерв раздражают прямоугольными стимулами частотой 3 стимула в секунду (или 20—30 в секунду) и амплитудой 2 V. Эта методика удобна тем, что кровоснабжение диафрагмы сохраняется. Испытуемые вещества вводят внутривенно.

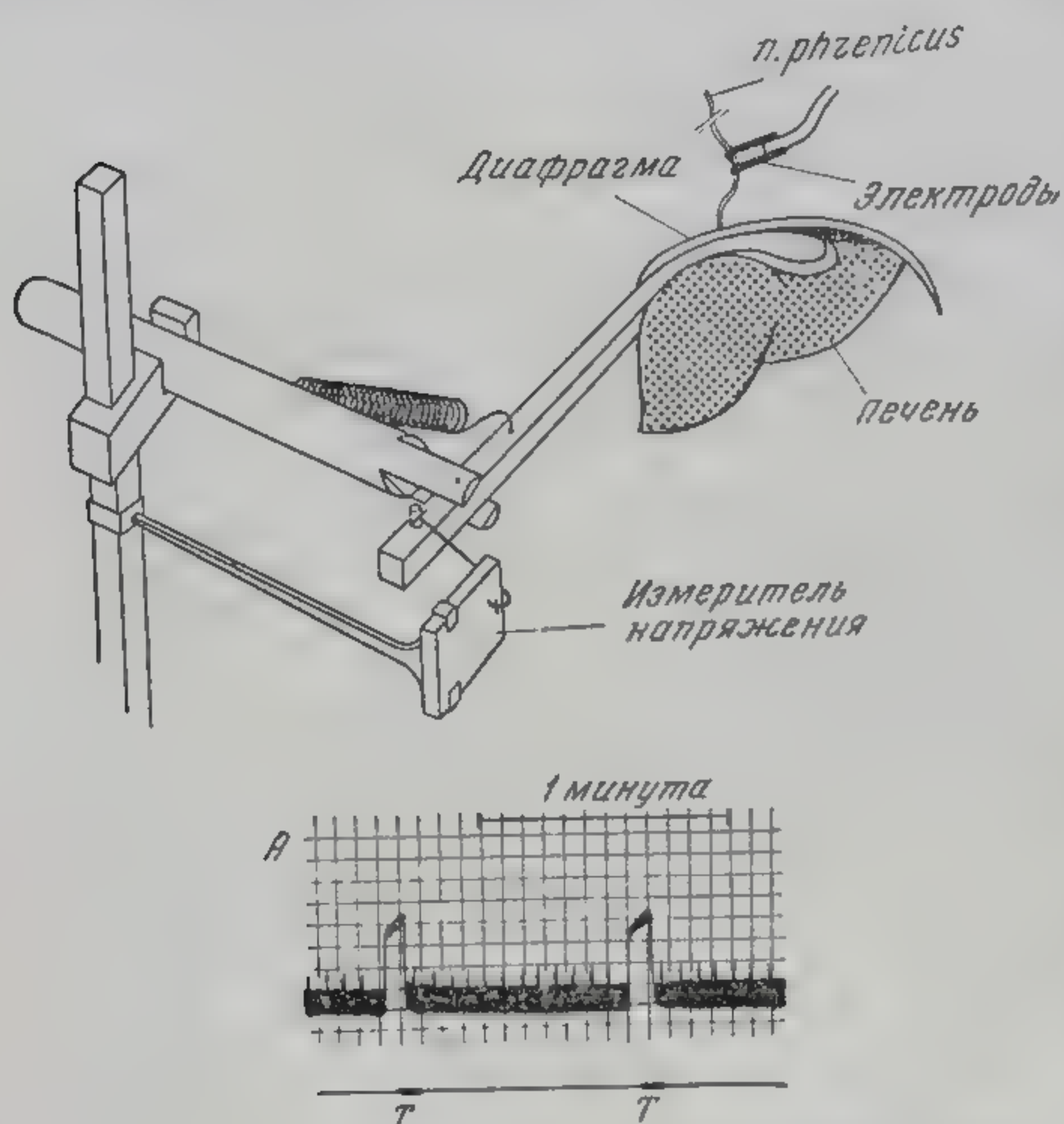


Рис. 5. Схема установки для регистрации изотонических сокращений диафрагмы кролика. А — запись сокращений диафрагмы при непрямом раздражении максимальными стимулами (3 стимула в секунду). Т — тетанус (30 стимулов в секунду). Дыхательные волны наслаиваются на мышечные сокращения, вызываемые раздражением диафрагмального нерва.

добных средств и не нарушают нервно-мышечной передачи. Вместе с тем некоторые наркотические средства могут угнетать передачу возбуждения с нерва на мышцу (например, эфир; в значительно меньшей степени это свойственно барбитуратам). Курареподобные вещества испытывают также на децеребрированных кошках. Однако не следует забывать, что децеребрация проводится под наркозом, поэтому начинать опыт рекомендуется не ранее чем через $1\frac{1}{2}$ —2 часа после децеребрации, так как даже небольшие концентрации наркотика (например, эфира) могут существенно повлиять на активность миорелаксанта.

Иногда изучают влияние веществ на передачу возбуждения на *m. flexor digitorum longus* (Naess, 1952a). Используют также изолированную *m. lumbricalis* кролика (Jenden, Kamijo, Taylor, 1954).

По чувствительности к курареподобным средствам более близки к человеку кошки.

На интактных кошках о курареподобной активности веществ можно судить по симптому переворачивания.

На кошках опыты нередко проводят под наркозом. В качестве наркотиков чаще всего используют уретан (1—1,4 г/кг), уретан (300—500 мг/кг) с хлоралозой (40—80 мг/кг) или сочетание хлоралозы (60—80 мг/кг) с нембуталом (4—6 мг/кг), которые вводят внутривенно или внутривентально. Эти вещества практически не влияют на активность курареподобных средств.

Весьма
ний икро
Раздражен
моутольн
наносится
либо коро

Рис. 6. Б
щения ик
ческого от
стимул в
кимограмм

При ре
релаксанты
амплитуду
Недеполяри
торможение
Типичн
танусе. Пр
хотя общая

Весьма распространенной является методика регистрации сокращений икроножной мышцы при раздражении седалищного нерва (рис. 6). Раздражение нерва обычно осуществляется супрамаксимальными прямоугольными стимулами продолжительностью 0,5—1 мсек. Раздражение наносится либо одиночными стимулами (5—15 стимулов в минуту), либо короткими сериями с регистрацией тетанических сокращений.

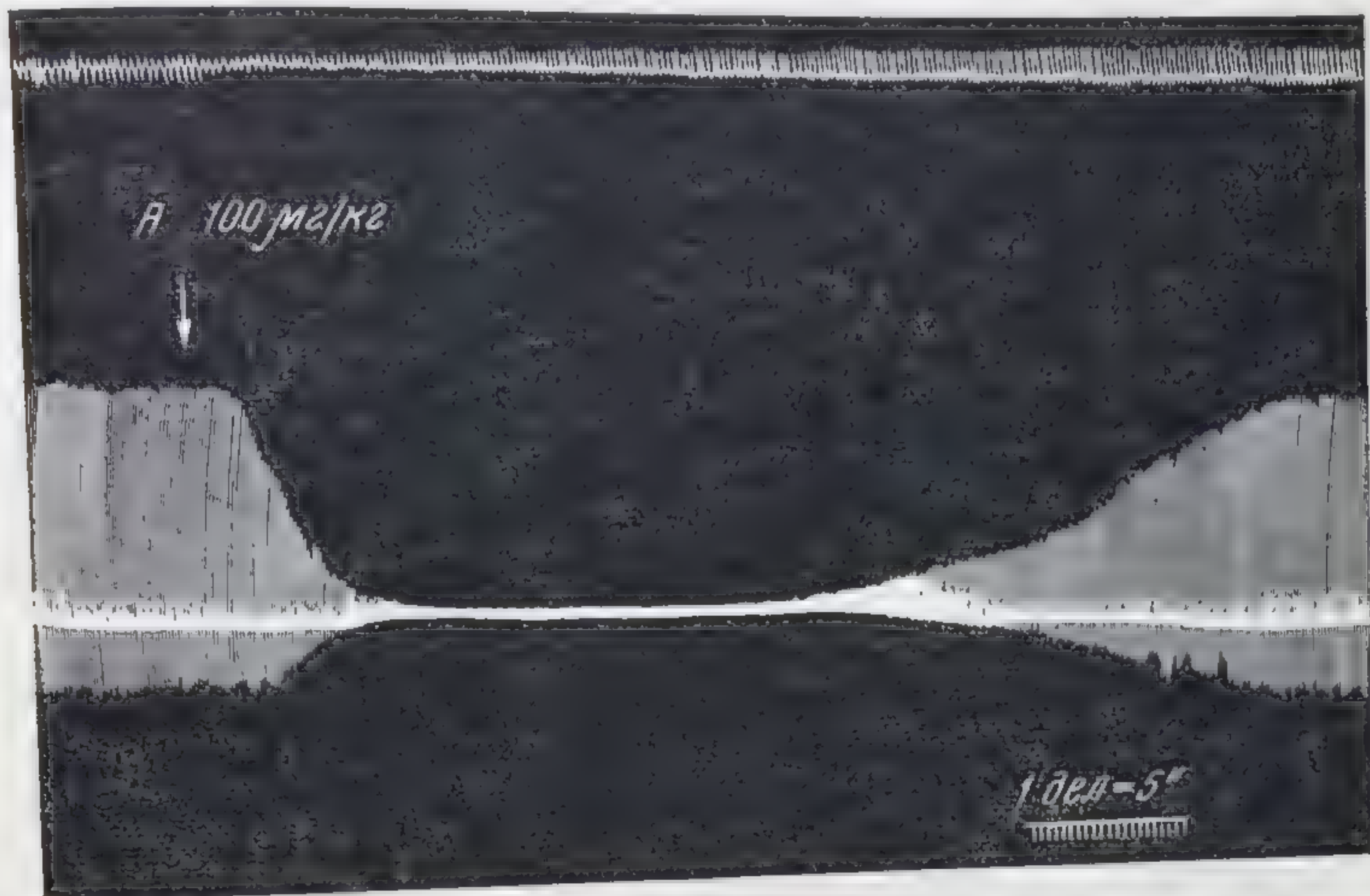


Рис. 6. Влияние анатруксония (А) на нервно-мышечную передачу. Сокращения икроножной мышцы регистрировали при раздражении периферического отрезка седалищного нерва прямоугольными стимулами с частотой 1 стимул в секунду и продолжительностью каждого стимула 0,5 секунды. На кимограмме приведено (сверху вниз): дыхание, сокращения икроножной мышцы.

Опыт на децеребрированной кошке.

При редких одиночных стимулах деполяризующие вещества и миорелаксанты со смешанным типом действия первоначально увеличивают амплитуду мышечных сокращений и лишь затем наступает угнетение. Недеполяризующие средства не имеют фазы облегчения. Сразу возникает торможение нервно-мышечной передачи.

Типично действие веществ с разным механизмом действия и при тетанусе. При применении деполяризующих средств тетанус устойчив, хотя общая амплитуда и снижается. Недеполяризующие миорелаксанты

типа d-тубокурарин-хлорида действуют иначе. В первый момент мышца энергично сокращается (сокращение может достигать исходной амплитуды), а затем тонус ее начинает быстро падать, несмотря на продолжающееся раздражение.

Статистическая обработка данных наиболее удобна при малой частоте раздражения. При этом определяют дозы, в которых вещества при внутривенной инъекции вызывают одинаковый эффект. Кроме того, критерием могут служить средние эффективные дозы. Однако установление ЭД₅₀ встречает определенные затруднения, так как при многократном применении веществ предыдущее введение сказывается на последующем. Так, действие миорелаксантов недеполяризующего типа при повторной инъекции усиливается, а препаратов смешанного типа — ослабляется. Таким образом, достоверный результат дает только первое введение.

Однако для веществ с коротким латентным периодом можно воспользоваться дробным введением веществ с интервалом между инъекциями в 1—2 минуты (на фоне раздражения нерва стимулами небольшой частоты — 1 стимул в 3—5 секунд). Идея заключается в том, чтобы получить «ступенеобразную» кривую с угнетением нервно-мышечной передачи в пределах от 16 до 84% (схема такого эксперимента описана в статье Д. А. Харкевича, 1962). Это позволяет построить кривую зависимости эффект—логарифм дозы и графически установить ЭД₅₀. Вместе с тем постепенное увеличение дозы миорелаксанта дает возможность определить пороговую дозу и дозу, необходимую для полной блокады нервно-мышечной передачи.

Для более точной локализации действия испытуемых веществ непосредственное раздражение мышц чередуют с прямым. При прямом раздражении катодом служит серебряный игольчатый электрод, вводимый в тело мышцы. В качестве анода может быть использована тонкая серебряная проволока, фиксированная на сухожилии мышцы.

Высокой чувствительностью обладает метод определения уровня лабильности нервно-мышечных синапсов (А. В. Вальдман и В. В. Закусов, 1952; Naess, 1952a, в, 1953; А. В. Вальдман, З. Н. Иванова и Д. А. Харкевич, 1955; В. В. Закусов, А. В. Вальдман, А. А. Колядко, Н. А. Круглов и Д. А. Харкевич, 1955; Д. А. Харкевич, 1958). В этих экспериментах нерв раздражают супрамаксимальными прямоугольными стимулами (0,5—1 мсек) с разной частотой (5—10—25—50—100—200—300—500 стимулов в секунду). Продолжительность раздражения каждой частотой — 5—10 секунд и более. Мышечные сокращения регистрируются механически при нагрузке на мышцу 0,4—0,8 кг (рис. 7; Д. А. Харкевич, 1958) или электрографически. Кроме того, удобно отведение вызванных потенциалов (рис. 8; А. В. Вальдман и В. В. Закусов, 1952). Введение недеполяризующих миорелаксантов сдвигает уровень трансформации импульсов и пессимальное торможение в сторону меньших частот.

Стелует им
структура мыш
чувствительност
разного механ
данным Jewell
м. soleus, относ
«красным» мыш
относительно н
ния, обладает в
ствительностью
тим деполаризу
tibialis anterior
быстро сокраща
дающим более
м. soleus. Обе м
чувствительност
ряду, но м. sol
шей степени (Р
При сравни
курарепоподобных
группы мышц
определенную р
чля в их темпер
что температур
наркотизирован
пература дыха
(Bigland a. Zaim
вестно, что при
активность депс
растает и одн
длительность п
эффективность
снижается (Big
Zaimis, 1958). E
gan (1964) был
температуры пр
тельности дейс
ществ. Так, пр
м. tibialis ant
чувствительны
а-ратура этих д
венно уравнива

Следует иметь в виду, что разные по структуре мышцы обладают неодинаковой чувствительностью к миорелаксантам разного механизма действия. Так, по данным Jewell и Zaimis (1954), у кошки *m. soleus*, относящаяся к так называемым «красным» мышцам и характеризующаяся относительно низкой скоростью сокращения, обладает в 2—3 раза меньшей чувствительностью к декаметонию и другим деполяризующим веществам, чем *m. tibialis anterior*. Последняя относится к быстро сокращающимся «белым» мышцам, дающим более устойчивый тетанус, чем *m. soleus*. Обе мышцы обладают высокой чувствительностью к d-тубокурарин-хлориду, но *m. soleus* — в несколько большей степени (Paton, Zaimis, 1951).

При сравнительной оценке действия курареподобных средств на различные группы мышц следует иметь в виду, что определенную роль могут играть различия в их температуре. Так было показано, что температура мышц конечностей у наркотизированной кошки ниже, чем температура дыхательных мышц на 2—3° (Bigland a. Zaimis, 1958). Вместе с тем известно, что при снижении температуры активность деполяризующих веществ возрастает и одновременно увеличивается длительность их действия, тогда как эффективность d-тубокурарин-хлорида снижается (Bigland, Goetzee, MacLagan a. Zaimis, 1958). В работе Alderson и MacLagan (1964) было подтверждено значение температуры применительно к последовательности действия курареподобных веществ. Так, при снижении температуры *m. tibialis ant.* на 2—3° по сравнению с дыхательными последние были менее чувствительны к декаметонию. Если температура этих двух групп мышц искусственно уравнивается, чувствительность их



Рис. 7. Влияние диплаина на функциональную подвижность нервно-мышечных синапсов. а — до введения вещества; б — через 1 минуту; в — через 35 минут после внутривенной инъекции 0,7 мг/кг диплаина. Регистратор — при электрическом раздражении сепаличного нерва. Цифрами обозначена частота раздражения (число стимулов в 1 секунду). Опыт на децереброванной кошке.

Следует иметь в виду, что разные по структуре мышцы обладают неодинаковой чувствительностью к морелаксантам разного механизма действия. Так, по данным Jewell и Zaimis (1954), у кошки *m. soleus*, относящаяся к так называемым «красным» мышцам и характеризующаяся относительно низкой скоростью сокращения, обладает в 2—3 раза меньшей чувствительностью к декаметонию и другим деполаризующим веществам, чем *m. tibialis anterior*. Последняя относится к быстро сокращающимся «белым» мышцам, дающим более устойчивый тетанус, чем *m. soleus*. Обе мышцы обладают высокой чувствительностью к d-тубокурарин-хлориду, но *m. soleus* — в несколько большей степени (Raton, Zaimis, 1951).

При сравнительной оценке действия курареподобных средств на различные группы мышц следует иметь в виду, что определенную роль могут играть различия в их температуре. Так было показано, что температура мышц конечностей у наркотизированной кошки ниже, чем температура дыхательных мышц на 2—3° (Bigland a. Zaimis, 1958). Вместе с тем известно, что при снижении температуры активность деполаризующих веществ возрастает и одновременно увеличивается длительность их действия, тогда как эффективность d-тубокурарин-хлорида снижается (Bigland, Goetzee, Maslagan a. Zaimis, 1958). В работе Alderson и Maslagan (1964) было подтверждено значительное влияние температуры на последовательность действия курареподобных веществ. Так, при снижении температуры *m. tibialis ant.* на 2—3° по сравнению с дыхательными последние были менее чувствительны к декаметонию. Если температура этих двух групп мышц искусственно уравнивается, чувствительность их

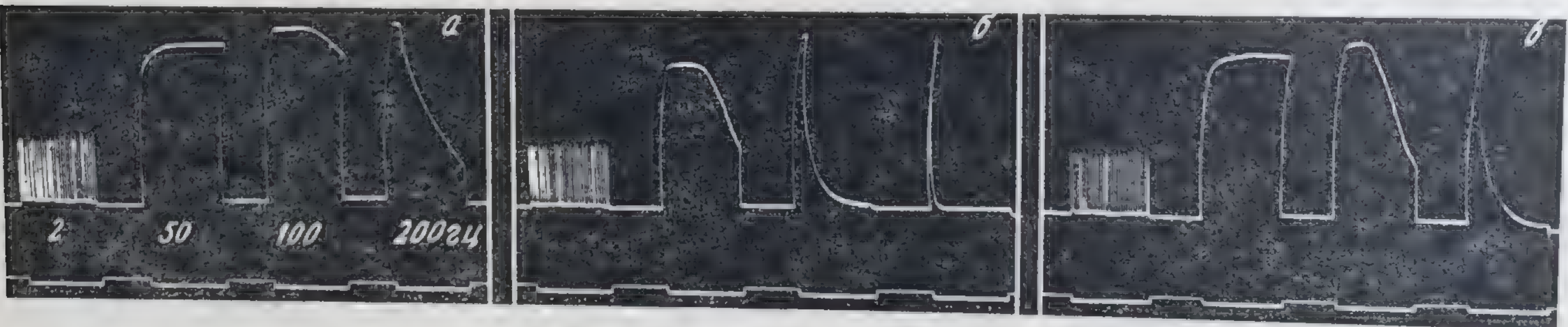


Рис. 7. Влияние диплаципа на функциональную подвижность нервно-мышечных синапсов. а — до введения вещества; б — через 1 минуту; в — через 35 минут после внутривенной инъекции 0,7 мг/кг диплаципа. Регистрировались сокращения икроножной мышцы при электрическом раздражении седалищного нерва. Цифрами обозначена частота раздражения (число стимулов в 1 секунду). Опыт на децеребрированной кошке.

к декаметонию (а также к d-тубокурарин-хлориду) становится практически одинаковой.

При исследовании курареподобных средств на кошках желательно также иметь представление о широте мышечнорасслабляющего действия. Для этого необходимо определить диапазон между дозами, необходимыми для релаксации мышц туловища, и дозами, в которых вещества угнетают дыхание. В таких экспериментах одновременно с нервно-мышечной

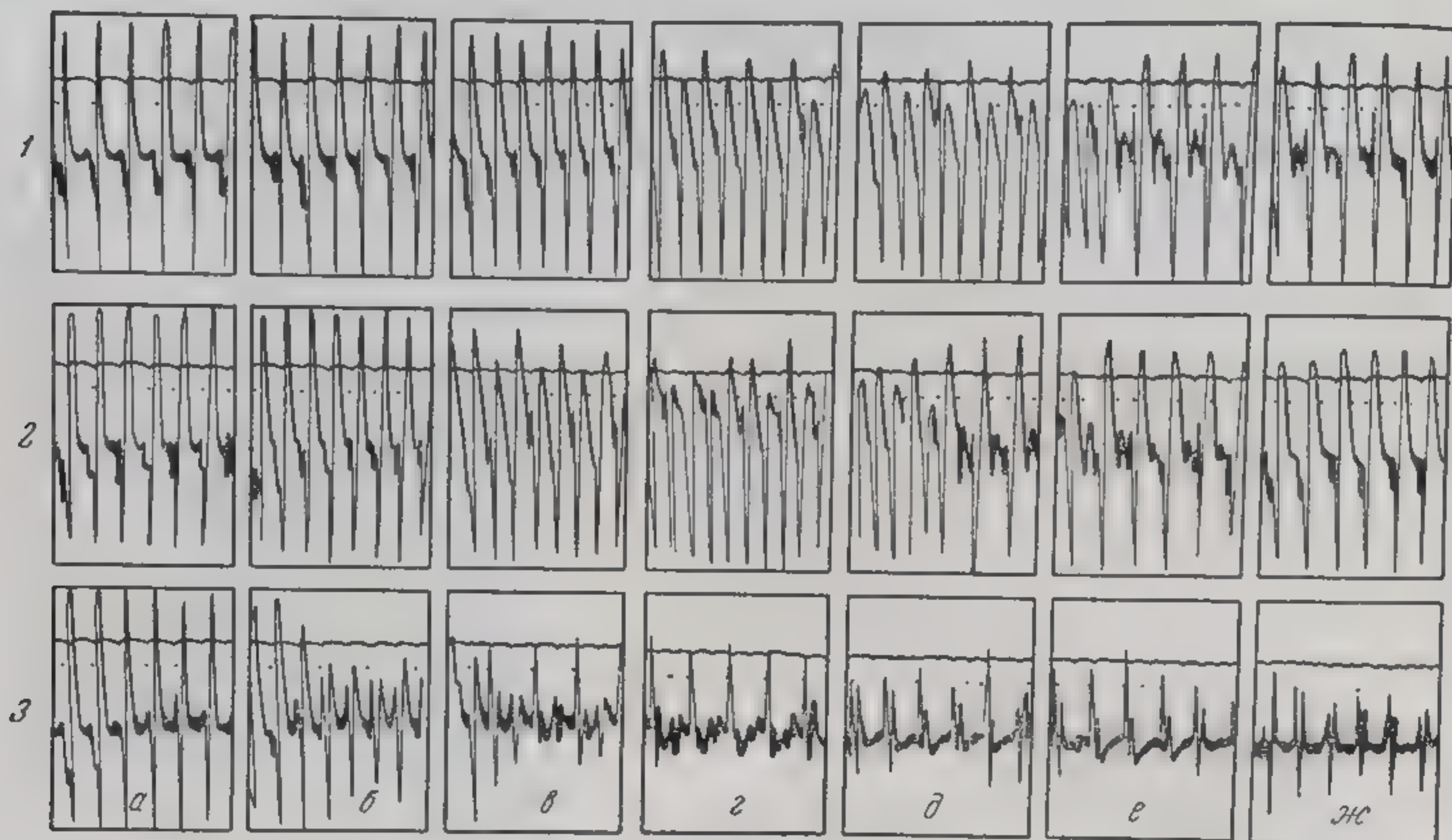


Рис. 8. Влияние d-тубокурарин-хлорида на лабильность нервно-мышечных синапсов.

1 — до введения вещества; 2 — после введения 0,025 мг/кг d-тубокурарин-хлорида; 3 — после введения 0,1 мг/кг тубокурарин хлорида. Частота раздражения а — 60, б — 120, в — 140, г — 160, д — 180, е — 200, ж — 220 гц. Регистрировались потенциалы икрожной мышцы при раздражении седалищного нерва. Верхние линии в каждом кадре — отметка раздражения. Опыт на децеребрированной кошке.

передачей любым из общепринятых методов регистрируют объем дыхания. Кроме того, описаны методики, с помощью которых можно судить о функции диафрагмы *in situ*. Для этих целей можно воспользоваться резиновым баллоном, который помещается между печенью и диафрагмой и через резиновую трубку сообщается с капсулой Маррея (Loomis, 1963). Объективные результаты дает запись потенциалов диафрагмы. С помощью специальных электродов регистрацию потенциалов диафрагмы можно осуществить и в хронических опытах (Schoolman, Fink, 1963).

Регистрируя вызванные потенциалы, можно судить о нервно-мышечной передаче в любых мышцах.

Burns и Paton (1951) при изучении механизма действия курареподобных средств использовали методику регистрации потенциалов (по Brown, Burns, 1949) *m. gracilis* у кошки. Вещества вводили в артерию по направлению к мышце.

Dale, Feldberg и Vogt (1936) при изучении влияния курарина на продукцию ацетилхолина двигательными волокнами осуществили перфузию языка кошки. Все ветви общей сонной артерии и наружных яремных вен, за исключением язычных артерий и соответствующих вен, перевязывали. Перфузию проводили с помощью насоса Дейл—Шустера. Оттекающую жидкость собирали через одну из яремных вен. Раздражению (максимальными импульсами с частотой 5—15 стимулов в секунду) подвергали один из подъязычных нервов. Регистрировали сокращения мышцы языка.

При испытании курареподобных средств иногда применяют изолированный френико-диафрагмальный препарат котят (Wien, 1948).

В экспериментах на питактных собаках определяют симптом склонения головы (Норре, 1950), общую миорелаксацию и выключение дыхания. При необходимости применяют интубацию и искусственное дыхание. О длительности действия судят по времени восстановления самостоятельного дыхания и по моменту, когда животное встает и делает первые шаги (Klupp, Kraupp, Stormann, Stumpf, 1953).

Миорелаксанты испытывают также на наркотизированных собаках. Внутривенно или внутрибрюшинно вводят нембутал (35 мг/кг), медипал (250 мг/кг) или другие наркотики. О влиянии веществ на нервно-мышечную передачу судят по изменению амплитуды сокращений икроножной мышцы при электрической стимуляции седалищного нерва (с частотой 6—15 стимулов в минуту и продолжительностью каждого стимула 1—3 мсек). Промежутки времени между повторными введениями — примерно 3 часа. Однако этот интервал не является постоянной величиной и зависит от продолжительности действия испытуемого вещества. Для каждого миорелаксанта приходится устанавливать минимальное время между повторными инъекциями, которое обеспечивает постоянство эффекта при 3—4-кратном введении равных доз. Активность веществ сопоставляют по средним эффективным дозам (ED_{50}), устанавливаемым графически по зависимости между логарифмом дозы и эффектом в процентах (Masri, 1954).

В некоторых случаях курареподобные средства испытывают на обезьянах (по симптому склонения головы, релаксации мышц туловища, угнетению дыхания, передаче импульсов с нерва на мышцу). Таким образом, для изучения курареподобных веществ имеется большое число разнообразных методов исследования (см. также главу 4).

Однако если речь идет о создании курареподобных препаратов для практического применения, окончательное заключение можно сделать только после их клинических испытаний. Это объясняется главным образом тем, что чувствительность человека и животных к курареподобным средствам неодинакова. Испытание миорелаксантов в клинике связано с рядом трудностей. Основное, что требуется при сравнительной оценке миорелаксантов, — это объективные критерии, позволяющие дать количественную характеристику состояния нервно-мышечной передачи. Вместе с тем у людей, особенно при проведении хирургических операций, далеко не всегда возможен необходимый объем исследований. Поэтому очень важен вопрос о выборе наиболее рациональных методов для апобации курареподобных веществ на людях. При изучении миорелаксантов во время операции следует учитывать, что больной получает значительное число различных лекарственных веществ, вводимых для премедикации и наркоза. Все это создает определенный фон, который может видоизменять действие курареподобных веществ. Большое значение имеет также функциональное состояние тех систем и органов, которые участвуют в инактивации и элиминации миорелаксантов. Трактовку полученных данных в значительной степени затрудняет различие в травматичности хирургических вмешательств, состоянии водного и электролитного баланса, объеме кровопотери и многих других факторов, которые создают условия, влияющие на активность и продолжительность действия курареподобных средств.

Все сказанное явилось причиной того, что курареподобные средства стали испытывать в двух направлениях: на ненаркотизированных людях (добровольцах) и во время наркоза.

Испытание миорелаксантов на ненаркотизированных людях имеет свои преимущества. Прежде всего сохраняется сознание больного и он по команде может выполнить любое движение. Кроме того, исключается введение других медикаментов, которые могут усиливать или ослаблять действие курареподобных средств. Отсутствует также элемент травмы, кровопотери и т. д. Для таких исследований подбирают практически здоровых людей и каждому из них последовательно с интервалом в 1—3 дня вводят различные миорелаксанты. Это позволяет особенно точно сопоставить эффективность испытуемых курареподобных веществ.

Первые наблюдения такого рода были сделаны в аутоэкспериментах. Они базировались главным образом на субъективных ощущениях. В дальнейшем были предприняты исследования на ненаркотизированных людях с применением ряда объективных критериев для оценки действия курареподобных средств. Так, Unna с соавторами опубликовал серию работ с результатами испытания d-тубокурарина, диметил-d-тубокурарина, пиролаксона и декаметония на ненаркотизированных людях

(Unna, Pelikan, Macfarlane, Cazort, Sadove, Nelson, Drucker, 1950; Pelikan, Unna, Macfarlane, Cazort, Sadove, Nelson, 1950; Macfarlane, Unna, Pelikan, Cazort, Sadove, Nelson, 1950; Unna, Pelikan, Macfarlane, Sadove, 1950; Macfarlane, Pelikan, Unna, 1950; Unna, Pelikan, 1951).

Субъективно исследуемый отмечает появление диплопии, птоз век, релаксацию мышц лица, языка, глотки (затруднение глотания), нижней челюсти, шеи, спины, конечностей, затруднение дыхания.

В качестве одного из объективных тестов обычно используют определение с помощью динамометра максимальной силы сжатия кисти или пальцев. При этом по зависимости между эффектом и логарифмом дозы устанавливают дозу, в которой вещество уменьшает силу сокращения мышц кисти на 95% (GD_{95}). Такая методика позволяет довольно точно судить об активности и о продолжительности действия веществ. Продолжительность эффекта определяют по времени восстановления силы сжатия кисти на 75%.

Mushin и соавторы (Mushin, Wein, Mason, Langston, 1949), помимо регистрации силы сжатия пальцев, определяли тонус прямых мышц живота. Методика сводится к следующему. У исследуемого, находящегося в положении на спине, на середину прямых мышц живота помещают подушечку, соединенную с пружиной и регистрирующим прибором. По команде исследуемый поднимает ноги, мышцы сокращаются и подушечка выталкивается. По сжатию пружины, сопровождающемуся отклонением стрелки прибора, судят об интенсивности сокращения прямых мышц. В этом исследовании было отмечено, что чувствительность брюшных мышц к пиролаксону (флакседилу) соответствует таковой для сгибателей кисти. К аналогичному выводу пришел и Unna с соавторами (1950), изучив ряд других курареподобных средств. По мнению этих двух групп авторов, регистрируя изменения силы сжатия кисти, можно составить представление о действии миорелаксантов на мышцы брюшной стенки. Однако такие параллели вызывают сомнения. Во-первых, использованный метод регистрации тонуса брюшных мышц далек от совершенства. Поэтому для окончательного суждения необходимо испытание различных курареподобных средств с применением более точных методов исследования (например, регистрация вызванных потенциалов). Кроме того, для курареподобных средств различного химического строения может быть неодинаковая последовательность выключения мышц. Далее, при сопоставлении чувствительности разных мышц к курареподобным средствам следует иметь в виду, что у ненаркотизированных лиц в результате эмоционального напряжения выделяются повышенные количества адреналина. Вместе с тем известно, что адреналин влияет на активность курареподобных средств. Однако чувствительность к миорелаксантам различных мышц после введения адреналина изменяется в неодинаковой степени (Paton и Zaimis, 1950). В связи с этим сопоставлять данные,

полученные на ненаркотизированных добровольцах, с наблюдениями на наркотизированных людях довольно трудно.

О функциональном состоянии дыхательных мышц судят по величине жизненной емкости или минутному объему дыхания (методом спирометрии с одновременной графической регистрацией на кимографе). Степень участия в дыхании диафрагмы и межреберных мышц определяют с помощью двух пневмографов. Один пневмограф, регистрирующий диафрагмальный компонент дыхания, помещают под мечевидным отростком грудины (посередине между мечевидным отростком и пупком), другой, фиксирующий активность межреберных мышц, — на грудную клетку (на середину грудины). Угнетение дыхания определяют в процентах от исходного. При сопоставлении влияния разных веществ на дыхательные мышцы Уппа и соавторы рекомендуют вводить их в дозах, соответствующих GD_{95} . Кроме того, для более полной оценки целесообразно определять время восстановления исходного объема дыхания. Широту мышечнорасслабляющего действия курареподобных средств определяют путем сопоставления доз, необходимых для релаксации сгибателей кисти, с дозами, в которых вещества угнетают дыхание.

Об активности курареподобных веществ можно судить также по влиянию на сухожильные рефлексy. Кроме того, для курареподобных веществ обычно определяют наличие или отсутствие мышечных подергиваний, а также характер их взаимодействия с прозеринm. Это позволяет ориентировочно выяснить механизм нервно-мышечного блока, возникающего при введении испытуемого препарата. Повторным введением курареподобных веществ устанавливают наличие тахифилаксии (например, для декаметония) или кумулятивного эффекта (для недеполяризующих миорелаксантов). В опытах на ненаркотизированных добровольцах может быть также выяснен характер взаимодействия миорелаксантов с разным механизмом действия.

При введении курареподобных веществ ненаркотизированным людям всегда следует иметь наготове все необходимое для интубации и искусственного дыхания. Для уменьшения эффекта недеполяризующих миорелаксантов при необходимости может быть использован прозерин.

Испытание курареподобных средств на наркотизированных людях существенно отличается от аналогичных исследований без применения наркотических веществ. Прежде всего отсутствует субъективная оценка действия препаратов. Кроме того, исключается возможность выполнения необходимых движений по команде. Поэтому апробация курареподобных средств во время наркоза имеет некоторую специфику.

Начальные испытания новых миорелаксантов и подбор необходимых доз проводят следующим образом. Наиболее удобны операции на органах брюшной полости. Прежде всего после введения гексенала или тиопен-

тал-натри
определен
нее удобн
влияют на
Вместе с
действие

А — дыхание

В — дыхание

В — дыхание

В — дыхание

0.2

А — дыхание (рпчском разд
(†) указан мо
две линии: от

Операция
брюшной стени
сильно затруд
фоне и вводя
мышцы брюшн
ется от кишечн

тал-натрия под дитилином осуществляют интубацию. Затем устанавливают определенную глубину наркоза (не больше III₁). Из наркотиков наиболее удобны закись азота или циклопропан, так как они практически не влияют на эффективность миорелаксантов (так же как и барбитураты). Вместе с тем эфир или фторотан существенно усиливают и пролонгируют действие недеполяризующих средств.

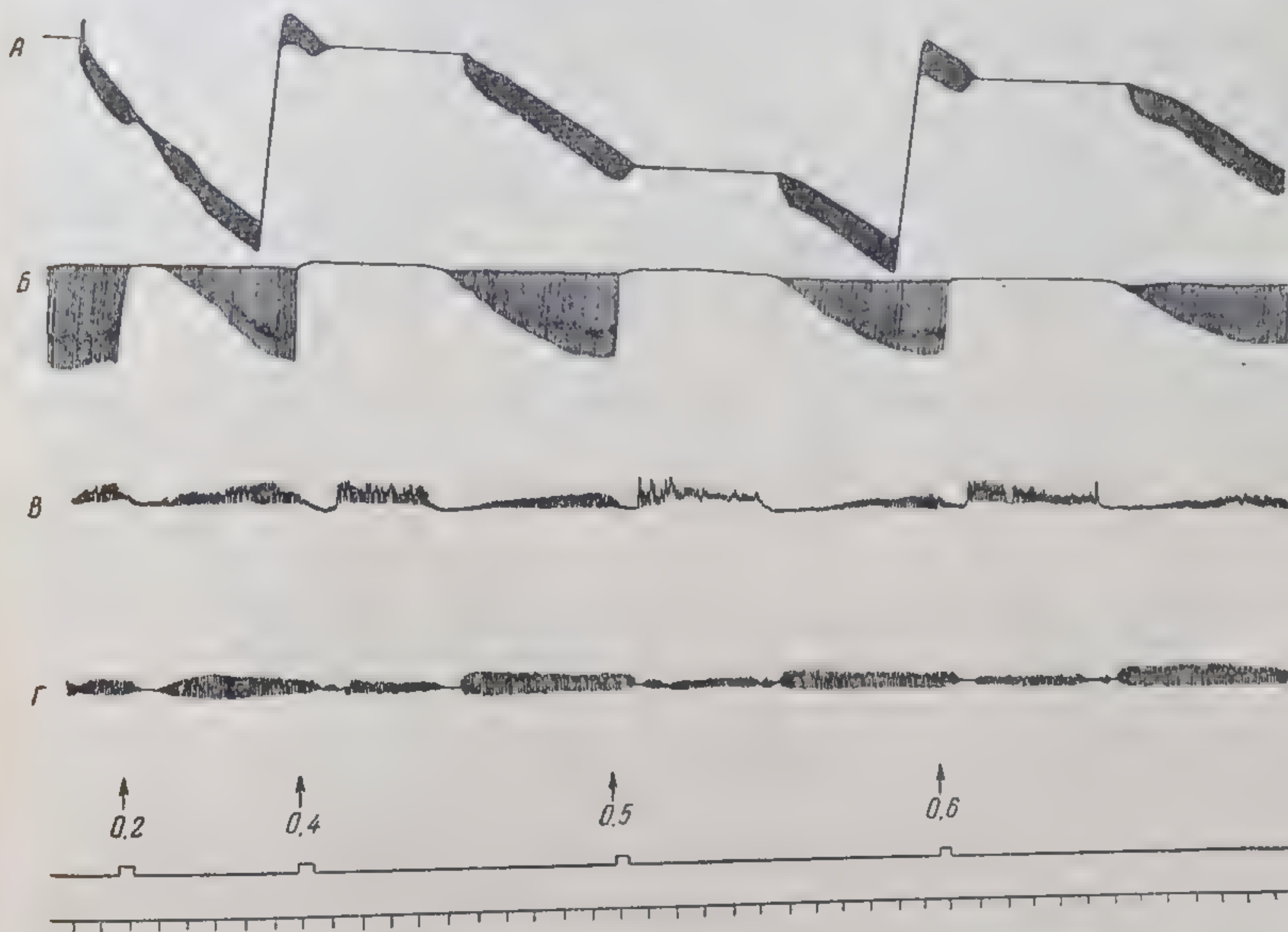


Рис. 9. Влияние дитилина на различные мышцы.

А — дыхание (спирометрия); Б — сокращения мышц пальца верхней конечности при электрическом раздражении локтевого нерва; В — грудное дыхание (пневмография). Стрелками (↑) указаны моменты введения дитилина (дозы даны в миллиграммах на килограмм). Нижние две линии: отметка введения дитилина, и отметка времени в минутах. Г — диафрагмальное дыхание. Наблюдение на наркотизированном пациенте.

Операцию начинают при постоянной глубине наркоза. При вскрытии брюшной стенки кишечник выталкивается в операционную рану, что сильно затрудняет проведение хирургического вмешательства. На таком фоне и вводят испытуемые вещества. Если доза подобрана правильно, мышцы брюшной стенки расслабляются и операционная рана освобождается от кишечника. Одновременно определяют тонус мышц нижней челюсти.

ти и возможность интубации, тонус мышц конечностей, а также степень угнетения дыхания. Все это носит весьма предварительный характер и не дает точного представления о степени угнетения различных групп мышц. Более исчерпывающие данные получают при электрическом раздражении двигательных нервов и механо- или электрографической регистрации мышечных сокращений.

Использование этих методов ограничивается тем, что электрическому раздражению практически возможно подвергнуть только поверхностно

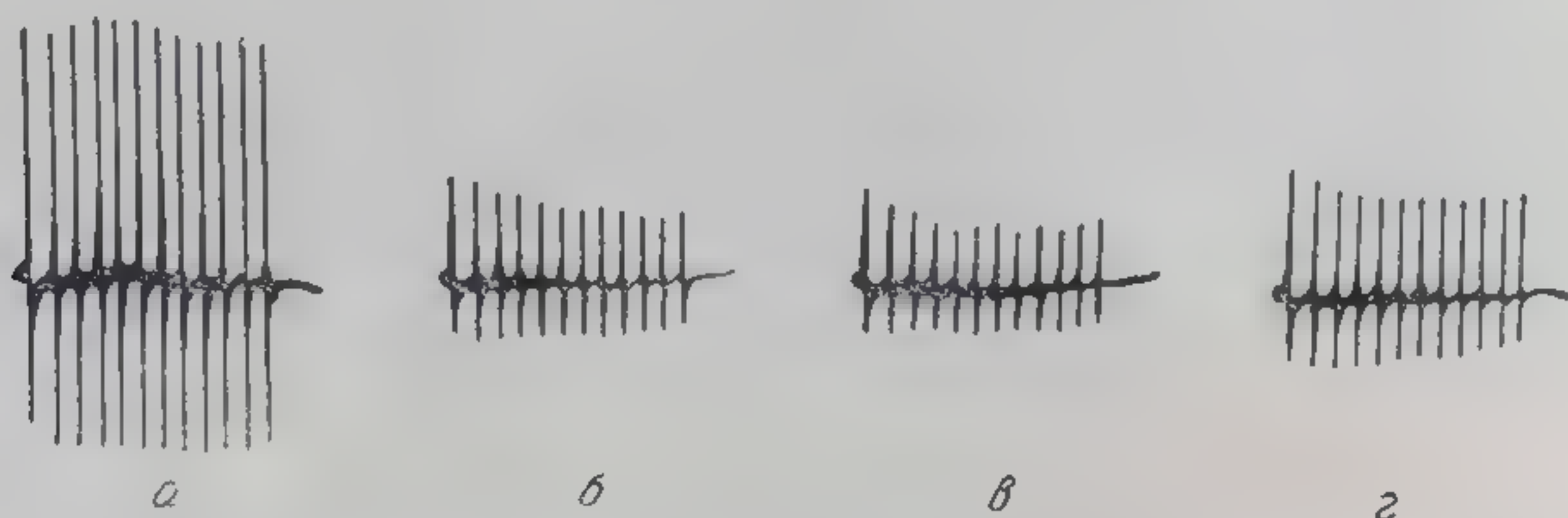


Рис. 10. Влияние декаметония на вызванные потенциалы в *m. abductor digiti minimi* человека при электрическом раздражении локтевого нерва (частота раздражения 25 стимулов в секунду).

а — до введения вещества; б, в и г — после внутривенного введения декаметония (0,05 мг) соответственно через 25, 95 и 285 секунд.

идущие нервы. В этом отношении особенно удобна стимуляция локтевого нерва. При этом осуществляется механографическая регистрация сокращений IV—V пальца (Thesleff, 1952; рис. 9) или отведение потенциалов действия от *m. abductor digiti minimi* (Grob, Johns, Harvey, 1956; рис. 10). Zaimis (1959) применила электрографическую регистрацию сокращений *m. tibialis anterior* при стимуляции области вхождения в мышцу двигательных волокон (рис. 11). Для регистрации мышечных сокращений был использован измеритель напряжения (принцип мостика Уитстона). При электрическом раздражении двигательных нервов рекомендуется хорошо фиксировать соответствующую конечность.

Влияние миорелаксантов на дыхательные мышцы изучают с помощью спирометра (определяют минутный объем дыхания и жизненную емкость) и пневмографов аналогично тому, как это делается на пепаркотизированных людях. Однако следует иметь в виду, что изменение дыхания в условиях наркоза не всегда отражает действие одних миорелаксантов, а может быть связано с воздействием наркотиков и других веществ на центр дыхания, с рефлекторными влияниями, вызванными оперативным вмешательством, с нарушениями водно-солевого баланса и т. д.

О степени восстановления дыхания после применения курареподобных средств Wescott и Bendixen (1962) предлагают судить по силе, затрачиваемой для осуществления вдоха. О затрачиваемом при этом усилии судят по специальному прибору, регистрирующему отрицательное давление, возникающее под маской в момент вдоха.



Рис. 11. Регистрация максимальных изометрических сокращений *m. tibialis anterior* у человека при электрическом раздражении двигательного нерва.

1 — введение дитилина внутриаптериально (0,5 мг); 2 — введение дитилина внутривенно (5 мг). Стрелкой (↑) обозначен момент введения дитилина.

Принципы испытания курареподобных средств на людях обсуждаются также в работах Foldes (1957), Foldes, Monte, Brunn и Wolfson (1961), В. А. Кованева и Я. М. Хмелевского (1962, 1965), Mushin и Mapleson (1964), Katz (1966).

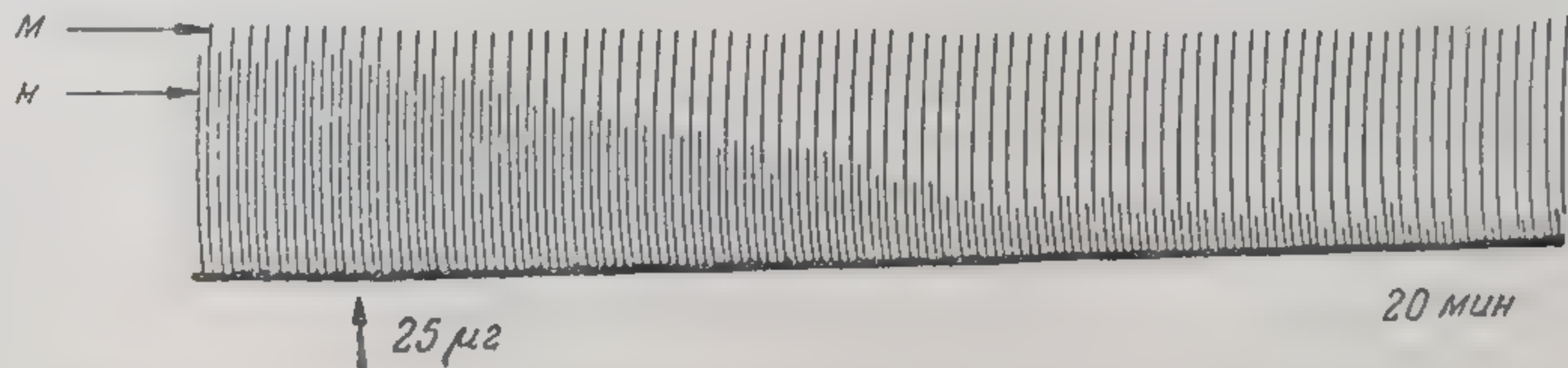


Рис. 12. Сокращения изолированной межреберной мышцы человека на прямое (м) и не прямое (н) раздражение. После введения *d*-тубокурария-хлорида в дозе 25 мкг (обозначено стрелкой) уменьшилась амплитуда мышечных сокращений только в ответ на раздражение нервных волокон.

Для более детальных исследований большой интерес представляет использование изолированных перво-мышечных препаратов человека. Так, например, при изучении курареподобных средств используют изолированный френико-диафрагмальный препарат плода 16—24 недель (Buller, Young, 1949; Haining, Johnston, Smith, 1960). Через 1—2 часа после извлечения плода иссекают сектор диафрагмы с первым и отрезком ребра и помещают в оксигенированный раствор Ти-роде при температуре 36—37°. Максимальные сокращения возникают при раздражении нерва прямоугольными стимулами с длительностью каждого в 1 мсек и частотой 5 стимулов в минуту (Haining et al., 1960).

Кроме того, описан изолированный препарат межреберных мышц человека (Dillon, Fields, Gumas, Jenden, Taylor, 1955; Creese, Dillon, Marshall, Sabawala, Schneider, Taylor, Zinn, 1957). Мышцы выделяют при операциях с торакотомией. Их следует иссекать с участком надкостницы так, чтобы оба конца мышечных волокон сохранились. Отмечено, что мышцы с дорсальной части грудной клетки более удобны для эксперимента. Иссеченный отрезок мышцы разволокняют. Отдельное волокно (длина порядка 12 мм, диаметр 0,5—0,8 мм) помещают в питательную смесь следующего состава (в mM): Na^+ —145, K^+ —5, Ca^{++} —1,3, Mg^{++} —1,2, Cl^- —126, HCO_3^- —25, H_2PO_4^- —1,2, SO_4^- —1,2, глюкозы — 200 мг%. Эту смесь насыщают 5% CO_2 и 95% O_2 . Температуру поддерживают постоянной (38°). Один конец волокна фиксируют на пластмассовом или стеклянном крючке, другой посредством лигатуры соединяют с регистрирующим устройством. Прямое раздражение мышцы проводят с помощью двух электродов, расположенных с обоих концов волокна (Jenden, Kamijo, Taylor, 1954). В связи с тем что в данном случае выделить двигательные нервы невозможно, применяют специальные условия раздражения, обеспечивающие стимуляцию внутримышечных нервных волокон. Электроды располагают с двух сторон мышечного волокна на расстоянии 5 мм. Для раздражения нервных волокон используют прямоугольные стимулы с амплитудой порядка 500—1000 mA и длительностью каждого стимула 2—5 мсек. Избирательность действия раздражающих стимулов на нервные волокна в указанных условиях эксперимента доказывается тем, что d-тубокурарин-хлорид блокирует их эффект, не влияя на амплитуду сокращений мышцы при ее прямом раздражении (рис. 12; Creese, Dillon, Marshall, Sabawala, Schneider, Taylor, Zinn, 1957). Мышцу и нервы раздражают попеременно с частотой 10 стимулов в минуту.

Мышечные волокна межреберных мышц используют и для микроэлектродных исследований.

Таким образом, существующие методы исследования курареподобных препаратов весьма разнообразны и позволяют составить достаточно четкое представление об активности, продолжительности, локализации и механизме действия этих веществ.

Кура
мических
относится
производи
эта групп
кратковре
представл
вертикальн
дочно-киш
Завис
веществ и
А. Чер
I. Мо
II. Би
III. По
Б. Тр

ГЛАВА ТРЕТЬЯ

Химическое строение и курареподобная активность

Курареподобные средства представлены различными классами химических соединений. Основная часть наиболее активных препаратов относится к бис-четвертичным аммониевым солям. Моно-четвертичные производные обычно менее эффективны, чем бис-четвертичные. Однако и эта группа веществ заслуживает внимания, особенно при изыскании кратковременно действующих миорелаксантов. Специальный интерес представляют вторичные и третичные амины, так как в отличие от четвертичных аммониевых соединений они хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта.

Зависимость курареподобной активности от химического строения веществ изложена в следующем порядке:

А. Четвертичные аммониевые соединения.

 I. Моно-четвертичные.

 II. Бис-четвертичные.

III. Поли-ониевые.





Б. Третичные и вторичные амины.

Моно-четвертичные аммониевые соединения

Многие тетраалкиламмониевые соединения обладают курареподобной активностью. Она особенно отчетливо выражена у тетра- и триметиламмониевых солей (Craig, 1948) (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2

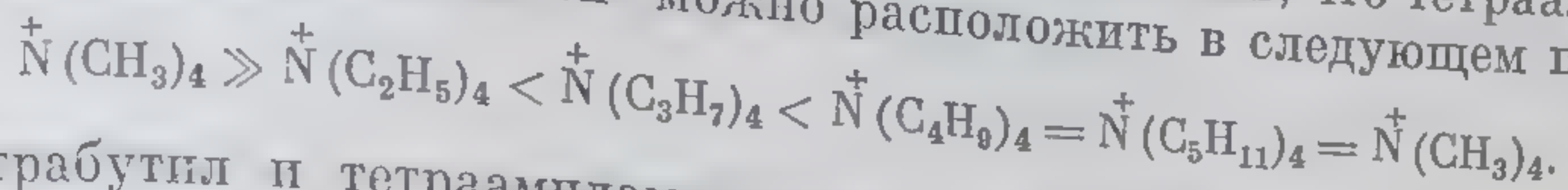
Алкиламмониевые соединения. Тетраалкиламмониевые соединения

Структура катиона	Кураре- подобная актив- ность	Мускари- неподоб- ная ак- тивность	Никотино- мимети- ческое действие	Никотино- литиче- ское действие
$(\text{CH}_3)_4\text{N}^+$	++	++	++	++
$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{C}_2\text{H}_5$	+	+	(+)	+
$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{C}_3\text{H}_7$	+	(+)	+	—
$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{C}_4\text{H}_9$	++	+++	++	—
$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{C}_5\text{H}_{11}$	++	++	(+)	—
$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{C}_{10}\text{H}_{21}$	(+)	++	++	—
$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{C}_6\text{H}_{13}$	++	++	++	—
$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{C}_7\text{H}_{15}$	++	+	(+)	—
$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{C}_8\text{H}_{17}$	++	+	?	—
$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	+	(+)	—	—
$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{C}_{16}\text{H}_{33}$	(+)	—	—	—
$(\text{CH}_3)_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	+	—	—	—
$\text{CH}_3\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	+	—	—	(+)
$(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}^+$	+	—	—	(+)
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}^+\text{C}_3\text{H}_7$	+	—	—	++
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}^+\text{C}_4\text{H}_9$	(+)	+	—	++
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}^+\text{C}_5\text{H}_{11}$	(+)	—	—	++
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}^+\text{C}_8\text{H}_{17}$	(+)	—	—	++
$(\text{C}_3\text{H}_7)_4\text{N}^+$	(+)	—	—	++
$(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+$	++	—	—	(+)
$(\text{C}_5\text{H}_{11})_4\text{N}^+$	(+)	—	—	—
 -CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₃	(+)	+++	++	++
 -CH ₂ -CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₃	(+)	++	+++	—
 -CH ₂ -CH ₂ -N ⁺ (C ₂ H ₅) ₃	(+)	—	—	(+)
HO-  -CH ₂ -CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₃	(+)	—	+++	+++
Cl-CH ₂ -CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₃	(+) ¹	(+)	(+)	—
Br-CH ₂ -CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₃	(+)	(+)	(+)	—
NC-CH ₂ -CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₃	(+)	(+)	—	—
H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₃	(+) ¹	(+)	—	—
$\text{H}_3\text{C} \begin{array}{l} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$? ¹	(+)	—	—

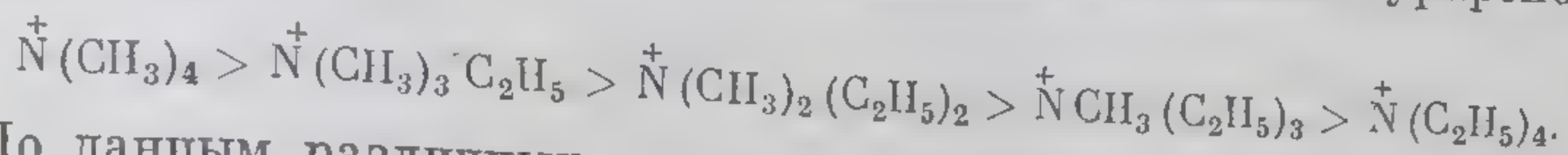
¹ Вещества обладают центральным угнетающим действием.

Примечание. Количество знаков + указывает на сравнительную кураре-подобную активность веществ. (+) означает наличие курареподобных свойств без указания их выраженности. Знаком (—) показано отсутствие активности.

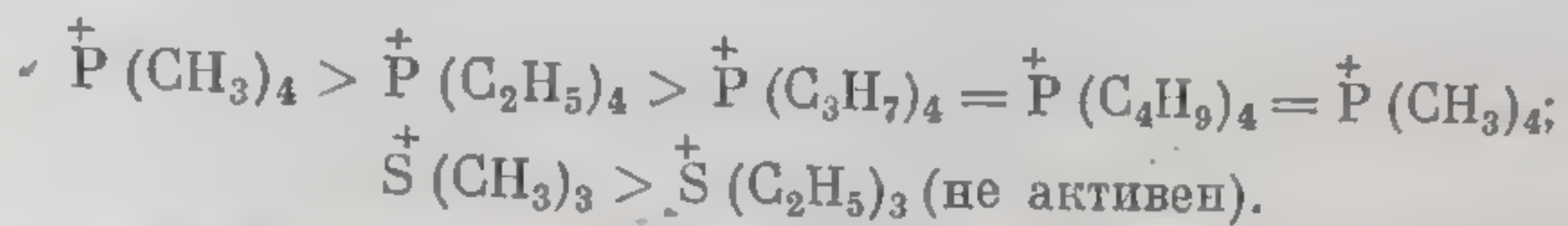
Одно из первых систематических исследований в этом ряду было выполнено Ing и Wright (1931, 1933). Авторы показали, что тетраалкиламмониевые соли по активности¹ можно расположить в следующем порядке:



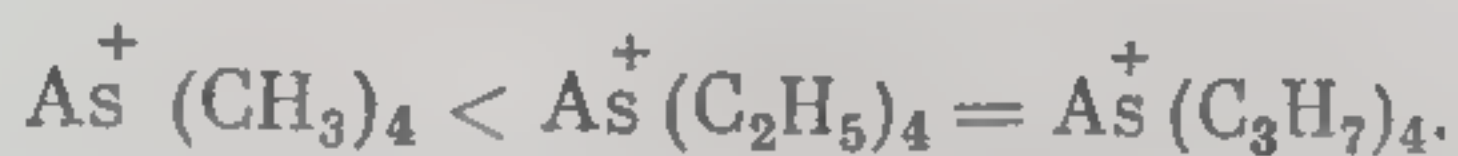
Тетрабутил и тетраамиламмониевые соединения наряду с $\dot{N}(\text{CH}_3)_4$ оказались наиболее эффективными веществами. При последовательном замещении в $\dot{N}(\text{CH}_3)_4$ метильных радикалов этильными курареподобные свойства снижаются:



По данным различных авторов, соли ТЭА (тетраэтиламмония) уступают по активности солям ТМА (тетраметиламмония) в 25—100 раз (Boehm, 1910; Marshall, 1914/16). Наличие этильных радикалов сказывается также отрицательно на активности фосфониевых и сульфониевых солей:



Однако соли тетраэтиларсония оказались активнее солей тетраметиларсония:

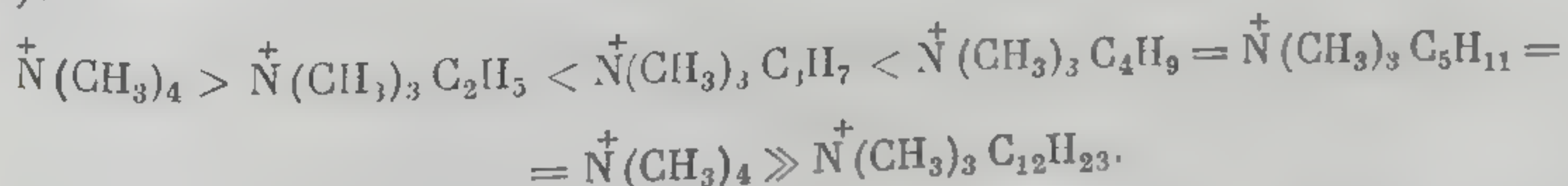


В тех же работах Ing и Wright, а также Holmes, Jenden и Taylor (1947) дают следующие соотношения для различных моно-ониевых соединений:



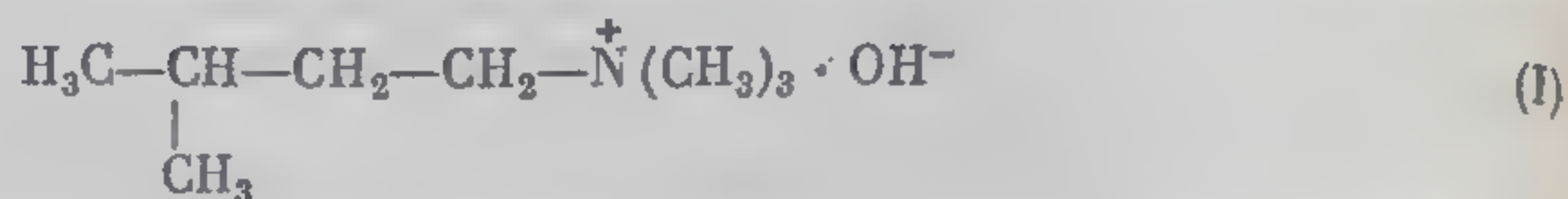
Интересно отметить, что в указанных условиях эксперимента соль тетраэтиларсония примерно эквивалентна тетраметиламмоний галогениду, а соль тетраметиларсония соответствует тетраэтиламмонiu.

Активны и некоторые триметилалкиламмониевые соединения. Так, курареподобные свойства отчетливо выражены у триметилбутил- и триметиламиламмониевых соединений (Ing, Wright, 1933):



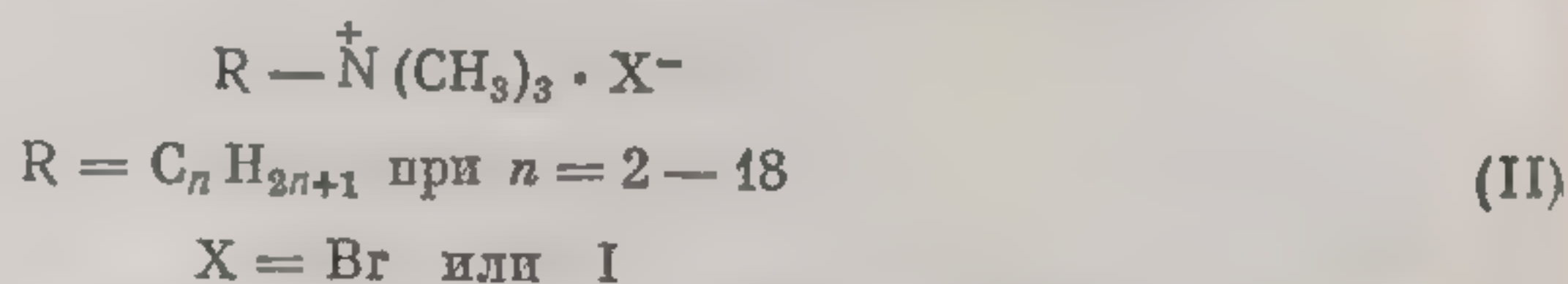
¹ На изолированном препарате портняжной мышцы лягушки определяли время, необходимое для полной блокады нервно-мышечной передачи. Вещества применяли в эквимольных растворах.

Курареподобные свойства у амиларина (гидрат изоамилтриметил-аммония; I),



а также у амил-, гексил- и гептилтриметиламмониевых соединений более выражены, чем у тетраметиламмония-гидрата (Bovet, Bovet-Nitti, 1948) (табл. 3). Boehm (1910) отметил, что амиларин в 5 раз активнее гидрата тетраметиламмония, но уступает курарину в 100 раз.

В исследованиях Dallemagne и Philppot (Dallemagne, Philppot, 1951a, b; Philppot, Dallemagne, 1951, 1953) была подробно изучена серия алкилдиэтиламиноэтанольных соединений. В опытах на кошках и собаках было установлено, что в ряду алкилтриметиламмониевых производных (II) наиболее эффективно соединение с $n=5$ и несколько менее активно с $n=4$. У кошек они блокируют нервно-мышечную передачу с седалищного нерва на переднюю большеберцовую мышцу в дозе, меньшей 0,1 мг/кг. При $n=6$ парализующие свойства выражены слабее, чем у амильного производного, примерно в 2—3 раза.



Дальнейшее удлинение или укорочение цепи сопровождается прогрессивным понижением активности веществ. Важно отметить, что соединения с $n=4-6$ относятся к числу деполяризующих средств. Они вызывают контрактуру прямой мышцы живота лягушки и спастический паралич у птиц. Прозерин пролонгирует их действие. По мере удлинения R деполяризующие свойства постепенно сменяются кураремиметическими. Так, при введении соединения с $n=12$ у птиц наступает вялый паралич, устраняется ацетилхолиновая контрактура прямой мышцы живота лягушки, отмечается антагонизм с прозеринном (Philppot, Dallemagne, 1953).

Аналогичные алкилдиметиламиноэтанольные производные обладают маловыраженными курареподобными свойствами. Они наблюдались только при $n=8, 10$ и 12 (Dallemagne, Philppot, 1950). Столь же мало эффективными оказались алкилдиэтиламиноэтанольные соединения при $n=4, 8, 12$ и 16 (Philppot, Dallemagne, 1951a).

Курареподобные свойства отмечены также у некоторых ненасыщенных соединений. Так, например, они выражены в значительной степени у солей этинилтриметиламмония: $\text{HC}\equiv\text{CN}^+(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{X}^-$ (Trendelenburg, 1923; Craig, 1948).

Соли винилтриметил-
аммония [неврин;
 $\text{H}_2\text{C}=\text{CHN}^+(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{X}^-$] и
триметилтриметиламмония



характеризуются низкой активностью в отношении нервно-мышечных синапсов. Мускарин, его аналоги и производные лишены курареподобных свойств.

Холин обладает мускарينو-, никотино- и курареподобным действием (табл. 4) (Craig, 1948).

Триэтилхолин-хлорид (III) в дозах порядка 50 мг/кг вызывает постепенное развитие нервно-мышечной блокады и мышечную релаксацию, что связывают главным образом с угнетением синтеза ацетилхолина в пресинаптических окончаниях двигательных нервов (Bowman, Rand, 1961a, b; Bowman, Hemsworth, Rand, 1962; Bowman, Hemsworth, 1965). Введение хлорида холина восстанавливает нарушенную передачу, чего не наблюдается после инъекции антихолинэстеразных средств.

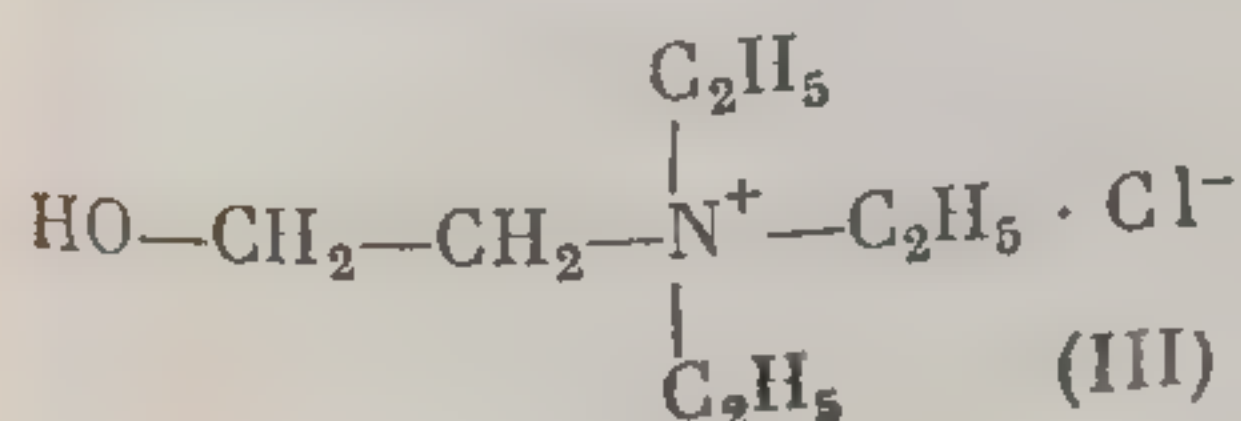


ТАБЛИЦА 3

Фармакологические свойства йодидов алкилтриметиламмония¹



R	Мускариноподобный гипотензивный эффект		Учащение сердечного ритма у лягушек		Сокращение изолированного кишечника		Линейное повышение артериального давления у собак		Сокращение прямой мышцы живота у лягушки		Мышца пиявки	Курареобразующий эффект (опыты на лягушках)	Токсичность (LD ₅₀ , мг/кг внутривенно на мышах)
	собака	кролик	сердце	ушко	крыса	кролик							
Метил	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	30
Этил	1	1	1/75	1/4	1/2	1/2	1/4	1/3	1/3	1/2	1/2	1/3	40
Пропил	5	1/2	1/55	1/6	1	1	1/20	1/5	1/5	2	1	1/8	70
Бутил	50	40	8	400	25	10	1	3	3	1-2	1	1-1,4	20
Амил	50	20	1/3	160	25	20	3	1-2	1-2	1	1	1-1,6	18
Гексил	40	40	0	1	1/50	10	4	1	1	1	1	1	25
Гептил	1/2	1	0	0		5	1	1/2	1/2	1,2	1	1-1,6	30
Октил						1	1	1	1	0	1,2	1-2	60
Нонил						1/5	1					1/5	45
Додецил													

¹ Активность тетраметиламмония йодида условно принята за 1.

Соли винилтриметил-

аммония [неврин;
 $\text{H}_2\text{C}=\text{CHN}^+(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{X}^-$] и
 триметилтриметиламмония



характеризуются низкой активностью в отношении нервно-мышечных синапсов. Мускарин, его аналоги и производные лишены курареподобных свойств.

Холин обладает мускарино-, никотино- и курареподобным действием (табл. 4) (Craig, 1948).

Триметилхолин-хлорид (III) в дозах порядка 50 мг/кг вызывает постепенное развитие нервно-мышечной блокады и мышечную релаксацию, что связывают главным образом с угнетением синтеза ацетилхолина в пресинаптических окончаниях двигательных нервов (Bowman, Rand, 1961a, b; Bowman, Nemsworth, Rand, 1962; Bowman, Nemsworth, 1965). Введение хлорида холина восстанавливает нарушенную передачу, чего не наблюдается после инъекции антихолинэстеразных средств.

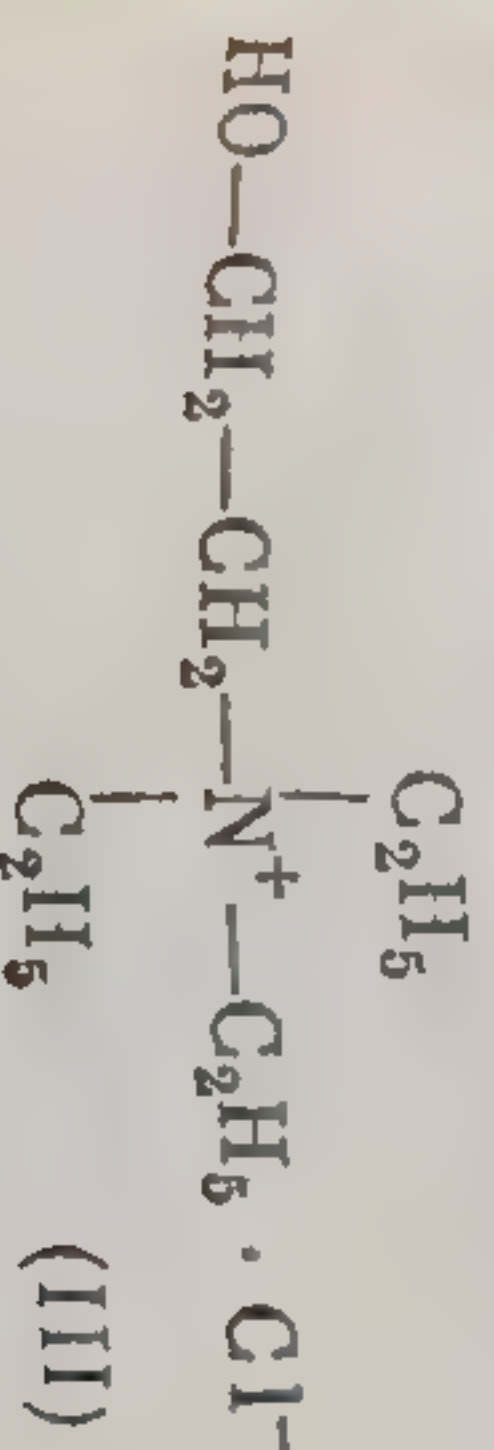


ТАБЛИЦА 3

Фармакологические свойства йодидов алкилтриметиламмония¹
 $\text{RN}^+(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{I}^-$

R	Мускарино- подобный гипотензив- ный эффект		Учащение сердечного ритма у лягушек		Сокращение изолирован- ного кишечника		Никотиноподоб- ное повышение артериального давления у собак	Сокращение прямой мышцы живота у лягушки	Мышца пиявки	Кураризирующий эффект (о) на лягушках	Токсичность (LD ₅₀) внутривенно (мг/кг)
	собака	кролик	сердце	ушко	крыса	кролик					
Метил	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	30
Этил	1	1/3	1/75	1/4	1/2	1/2	1/4	1/3—1/4	1/2	1/3—1/5	40
Пропил	5	1/2	1/55	1/6	1	1	1/20	1/5—1/6	2	1/8—1/25	70
Бутил	50	10	8	100	25	10	1	3—4	2	1—1,4	20
Амил	50	20	1/3	160	25	20	3	1—2	1—2	1—1,6	18
Гексил	10	10		1		10	4	1	1	1	25
Гептил	1/2	1	0	0		5	1	1/2—1/10	1	1—1,6	30
Октил					1/50	1		1/40	1,2	1—2	60
Нонил						1/5			0		45
Додецил										1/5	


¹ Активность тетраметиламмония йодида условно принята за 1.

Производные и аналоги холина

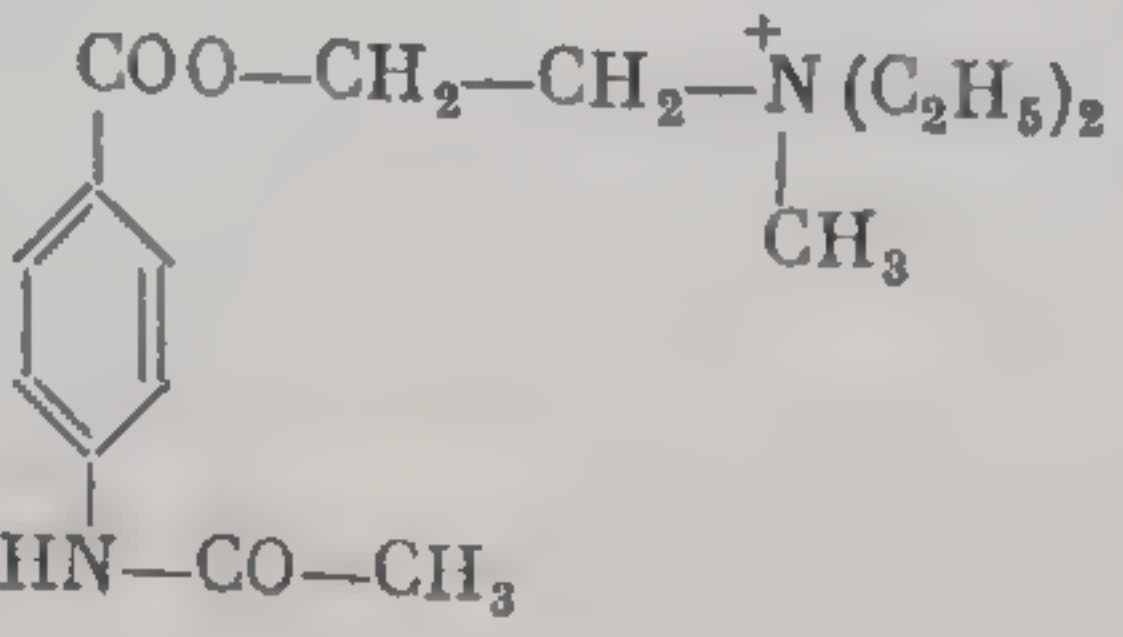
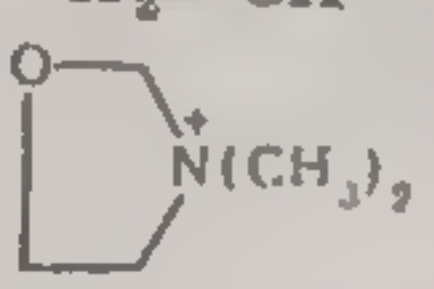
ТАБЛИЦА 4

Химическое название	Структура катиона	Курареподоб- ная активность	Мускарино- подобная активность	Никотиноми- метическая активность	Никотиноли- тическая активность
Холин	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	+	(+)	(+)	
Формилхолин . . .	$\text{HCOO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	(+)	++		
Ацетилхолин	$\text{CH}_3-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	(+)	+++	—	
Лактилхолин	$\text{CH}_3-\text{CHOH}-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	(+)	++		
Глицилхолин	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	—	—	—	—
Холин нитрит	$\text{O}=\text{NO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	(+)	++		
Холин нитрат .	$\text{O}=\text{NO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	+	++	+	
Метилловый эфир холина	$\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	(+)	++		
Этиловый эфир холина	$\text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	(+)	++		
Пропиловый эфир холина	$\text{C}_3\text{H}_7-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	(+)	++		
Дихолиновый эфир	$\text{O} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \end{cases}$	(+)	(+)		
Ацетил- α -метил- холин	$\text{CH}_3-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	—	(+)	(+)	
α -Бензилхолин	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	+	(+)		
α -Фенилхолин	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	+	(+)		
Метилловый эфир β -метилхолина	$\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	(+)	++		
Бутиловый эфир β -метилхолина	$\text{C}_4\text{H}_9-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	(+)	+		
Пропиловый эфир β -этилхолина	$\text{C}_3\text{H}_7-\text{O}-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	++	—		
Бутиловый эфир β -этилхолина	$\text{C}_4\text{H}_9-\text{O}-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	++	—		

Продолжение

Химическое название	Структура катиона	Курарепо- добная активность	Мускарино- подобная активность	Никотиноми- метическая активность	Никотиноли- тическая активность
Бутиловый эфир β-пропилхолина	$\text{C}_4\text{H}_9-\text{O}-\overset{\text{C}_3\text{H}_7}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$	++	—		
Амиловый эфир β-пропилхолина	$\text{C}_5\text{H}_{11}-\text{O}-\overset{\text{C}_3\text{H}_7}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$	+++	—		
Бутиловый эфир β-бутилхолина	$\text{C}_4\text{H}_9-\text{O}-\overset{\text{C}_4\text{H}_9}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$	(+)	—		
β-Бензилхолин	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\overset{ }{\underset{\text{HO}}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$	(+)	—		
α-Метил-β-фенил- холин	$\text{HO}-\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{ }{\text{CH}}}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$	—			
Метиловый эфир формохolina	$\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$	(+)	(+)	(+)	
Этиловый эфир формохolina	$\text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$	(+)			
Пропиловый эфир формохolina	$\text{C}_3\text{H}_7-\text{O}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$	(+)	++	(+)	
Аллиловый эфир формохolina	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$		(+)	(+)	
Бутиловый эфир формохolina	$\text{n-C}_4\text{H}_9-\text{O}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$	(+)	(+)	(+)	
Изобутиловый эфир формохо- лина	$\text{изо-C}_4\text{H}_9-\text{O}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$		(+)	(+)	
Метиловый эфир гомохолина	$\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$	(+)	(-)	(+)	(+)
Аммониевые соединения группы холина					
[β-(п-Аминобензо- илокси)-этил]- метил-диэтил- аммоний	$\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{N}^+}}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 	(+)			

Продолжение

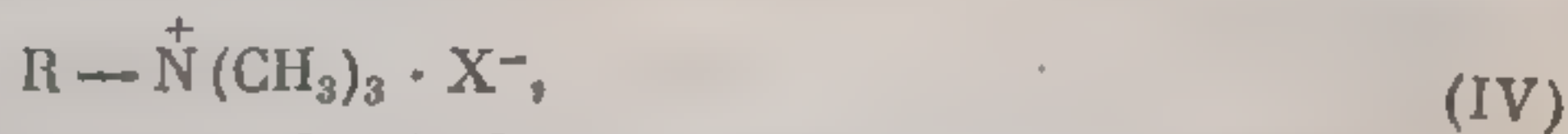
Химическое название	Структура катиона	Курарепо- добная активность	Мускарино- подобная активность	Никотиноми- метическая активность	Никотиноли- тическая активность
[β-(п-Ацетаминно- бензоилокси)- этил]-метилди- этиламмоний	$\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 	+			
β-Бутоксиптил- триэтиламмоний	$\text{C}_4\text{H}_9-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	—	—	+	(+)
Этоксиметил-три- этиламмоний	$\text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	(+)	—	—	(+)
Аллилоксиметил- триэтиламмоний	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	++	—	—	++
Диметилоксазо- лий		(+)			

Примечание. См. табл. 2.

По-видимому, соединение III угнетает синтез ацетилхолина по ти-
пу гемихолина (НС-3; α,α'-диметиламиноэтанол-4,4'-бисацетофенон)
(см. Schueler, 1955, 1960).

Ацетилхолин угнетает нервно-мышечную передачу в 6—10 раз эф-
фективнее, чем холин. Больше выражена курареподобная активность
у эфиров холина с триэтильными группировками (Goodman, Gilman, 1941).
При замещении в молекуле холина атома кислорода атомом серы уси-
ливается курареподобное и никотинолитическое действие (табл. 5)
(Craig, 1948).

В работе Lands и Cavallito (1954) опубликованы данные о фармаколо-
гической активности веществ типа IV.



где: $\text{R} = \text{CH}_3-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$; $\text{C}_2\text{H}_5-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$;
 $\text{C}_3\text{H}_7-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$; $\text{CH}_3-\text{SO}-(\text{CH}_2)_3-$; $\text{C}_2\text{H}_5-\text{SO}-(\text{CH}_2)_2-$;
 $\text{CH}_3-\text{COO}-(\text{CH}_2)_4-$; $(\text{CH}_3)_2\text{S}^+-(\text{CH}_2)_2-$;

Аммониевые соединения, относящиеся к серусодержащим производным холина

ТАБЛИЦА 5

Химическое название катиона	Структура катиона	Курареподобная активность	Мускариноподобная активность	Никотиномиметическая активность	Никотинолитическая активность
β -Сульфгидрилэтилтриметиламмоний	$\text{HS}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	++	+	—	++
β -Ацетилтиоэтилтриметиламмоний	$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	++	+	—	++
β -Сульфгидрилпропилтриметиламмоний	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HS}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	(+)	+	—	(+)
Метилтиометилтриметиламмоний	$\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	(+)	++	—	—
Изопропилтиометилтриметиламмоний	$\text{изо-C}_3\text{H}_7-\text{S}-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	(+)	(+)	(+)	—
Метилтиометилтриэтиламмоний	$\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	++	—	—	++
Изопропилтиометил-триэтиламмоний	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \end{array}$	(+)	—	—	(+)
Изобутил-тиометилтриэтиламмоний	$\text{изо-C}_4\text{H}_9-\text{S}-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	++	—	—	++

Примечание. См. табл. 2.

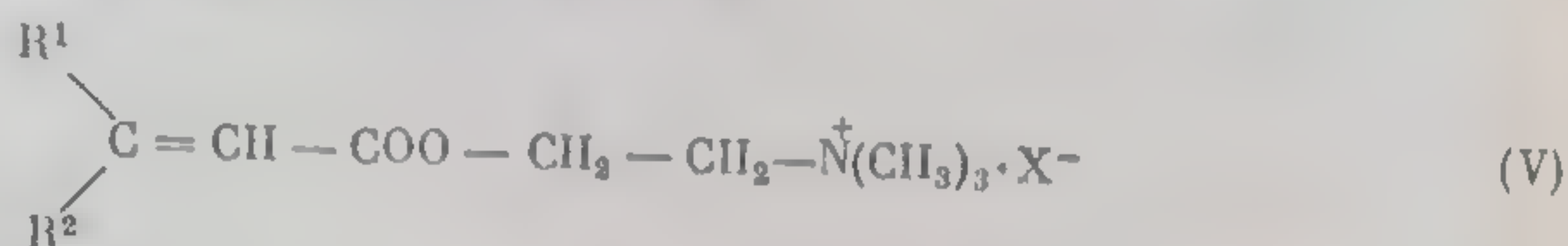
В целом эффективность веществ была весьма умеренной. Наиболее активным оказалось соединение с $\text{R}=\text{CH}_3-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$, которое по угнетающему влиянию на нервно-мышечную передачу у кошек превосходило амилтриметиламмоний примерно в 3 раза. Остальные вещества были менее эффективны. Наличие сульфоксидной или сульфонной группы сказывалось неблагоприятно на курареподобной активности. Все вещества в той или иной мере оказывали стимулирующее влияние на м- и н-холинореактивные структуры.

В зависимости от радикалов при четвертичном атоме азота у соединения $\text{CH}_3-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}^+\text{R}_2\text{R}^2\cdot\text{X}^-$ механизм действия может меняться. Так, триметиламмониевое производное является антагонистом d-тубокурарин-хлорида. Замещение двух метильных групп при атоме азота этильными или бензильными радикалами приводит к образованию синергистов d-тубокурарин-хлорида.

Способность блокировать нервно-мышечную передачу отмечена у эфиров тиоформохolina с триэтиламмониевой группировкой. В этом ряду, по данным Hunt и Renshaw (1933a), изобутил-тиометилтриэтиламмоний-йодид оказывает особенно выраженный, но кратковременный курареподобный эффект (см. табл. 5).

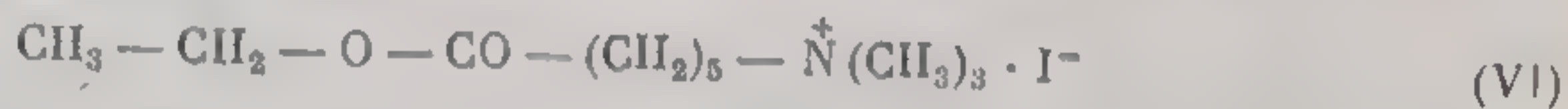
Бетаин и истинные бетаиноподобные соединения (бензбетаин, метилбетаин никотиновой кислоты, триптофан-бетаин, тиогистидин бетаин и др.) курареподобными свойствами не обладают. Последние появляются лишь у сложных эфиров замещенного бетаина, построенных по принципу моно-ониевых соединений (табл. 6) (Craig, 1948), а также у амидов бетаина (Hunt, Renshaw, 1926).

Блокирующее влияние на нервно-мышечную передачу и способность стимулировать вегетативные ганглии и дыхание были обнаружены у β, β -диметилакроилхолина (V); $R^1 = R^2 = CH_3$.

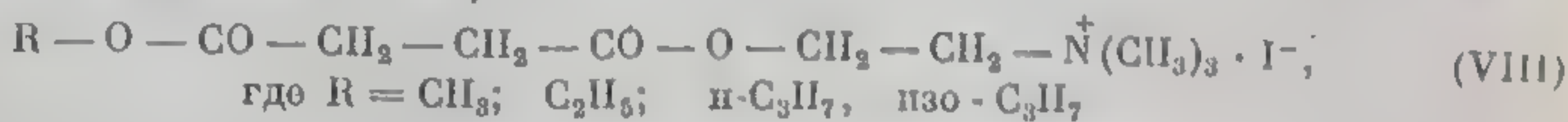


Это соединение действует по типу дитилина, но уступает ему по активности примерно в 5—6 раз (опыты на кошках). Аналогичный эффект вызывают кротоилхолин (V; $R^1 = H$; $R^2 = CH_3$) и пента-2-еноилхолин (V; $R^1 = H$; $R^2 = C_2H_5$) (Holmstedt, Whittaker, 1958).

По данным Fusco и соавторов (Fusco, Palazzo, Chiavarelli, Bovet, 1949a), соединения VI и VII обладают маловыраженной курареподобной активностью. Они вызывают симптом склонения головы у кроликов соответственно в дозах 5 и 7 мг/кг.



Моно-четвертичные аналоги дитилина, имеющие общую структуру VIII, характеризуются низкой курареподобной активностью. Они вызывают симптом склонения головы у кроликов в дозах порядка 5—10 мг/кг (Р. С. Рыболовлев, 1957):



где $R = CH_3$; C_2H_5 ; $n-C_3H_7$, $изо-C_3H_7$

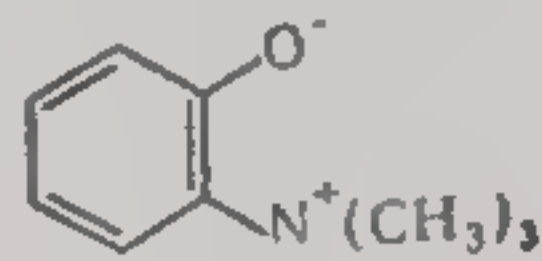
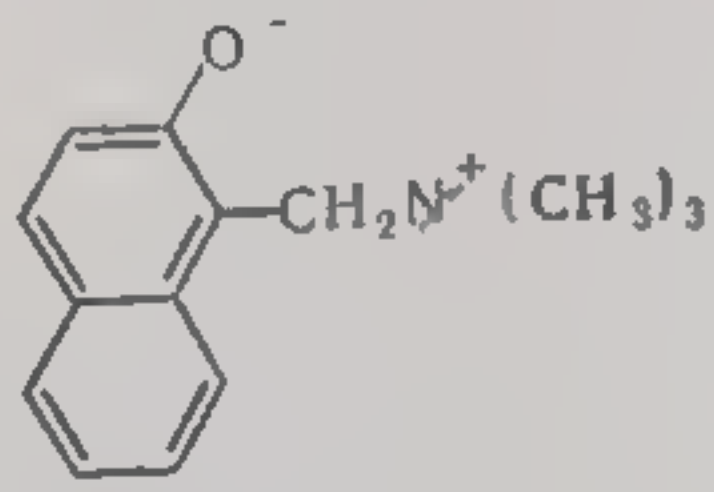
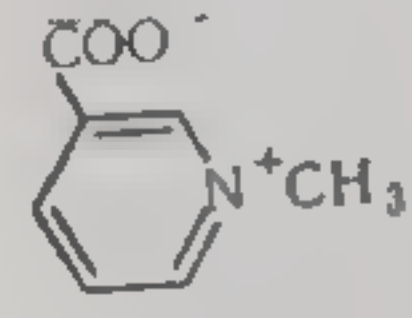
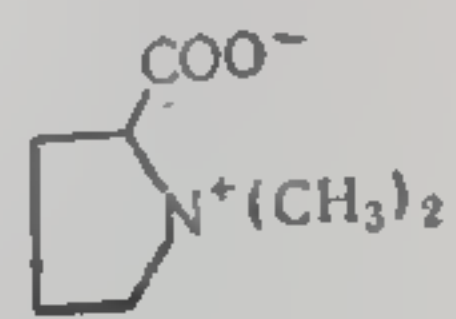
$n-C_4H_9$; $изо-C_4H_9$; $изо-C_5H_{11}$; циклогексил.

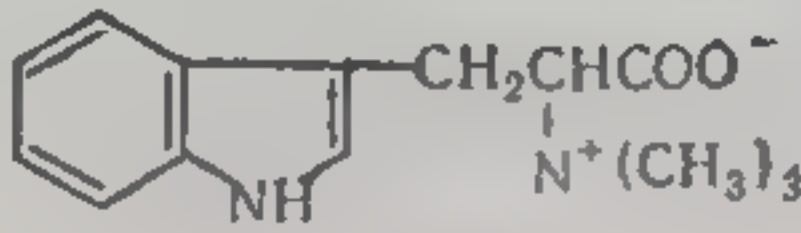
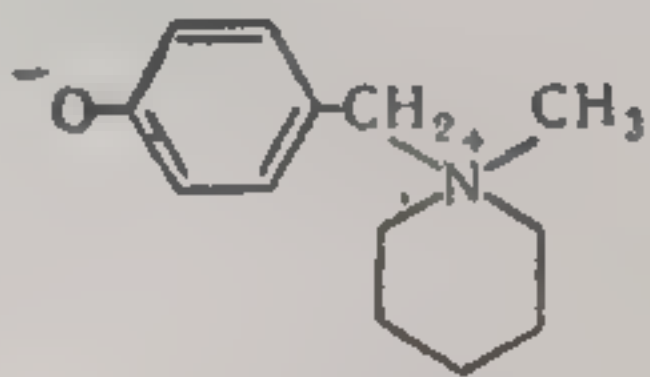
Аналогичные соединения типа IX практически не влияют на нервно-мышечную передачу (в дозах до 30 мг/кг):



Алкиламмониевые соединения. Аналоги и производные бетанна

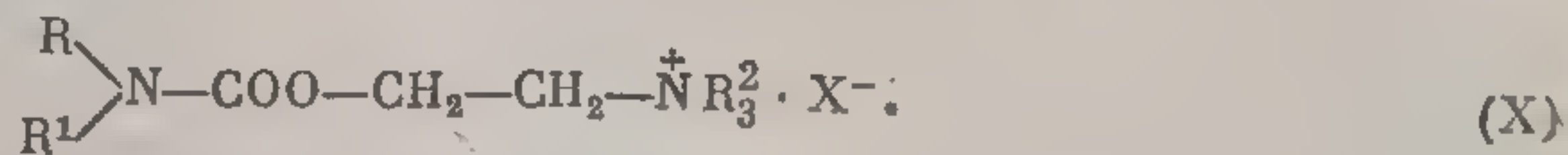
ТАБЛИЦА 6

Аммониевые соединения (название катиона)	Структура	Кураре- подобная активность	Мускарино- подобная активность	Никотино- миметическое действие	Никотино- литическое действие
Карбоксиметил-триметиламмоний (бетаин)	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{COO}^-$	—	—	—	—
α -Карбэтоксипропил-триметиламмоний	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{COO}-\text{C}_2\text{H}_5$	++	(+)	+	+
α -Карбэтоксипропил-триметиламмоний	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\underset{\text{C}_3\text{H}_7}{\text{CH}}-\text{COO}-\text{C}_2\text{H}_5$	++	(+)	+	+
α -Карбэтоксипропил-триметиламмоний	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\underset{\text{C}_4\text{H}_9}{\text{CH}}-\text{COO}-\text{C}_2\text{H}_5$	++	(+)	+	+
α -Карбэтоксипропил-триметиламмоний	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}}-\text{COO}-\text{C}_2\text{H}_5$	++	(+)	+	+
γ -Карбоксипропил-триметиламмоний	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}^-$	(+)	—	—	—
о-Оксибензилтриметиламмоний (бензбетаин)		—	—	—	—
2-Окси-1-нафтилтриметиламмоний		—	—	—	—
3-Карбокси-N-метилпиридиний		—	—	—	—
2-Карбокси-N,N-диметилпирролидиний		—	—	—	—

Аммониевые соединения (название катиона)	Структура	Кураре- подобная активность	Мускарино- подобная активность	Никотино- миметическое действие	Никотино- литическое действие
Триптофан бетанин		—	—	—	—
N-метил-N-(п-оксибен- зил)-пиперидиний		—	—	—	—
β-Сульфэтилтриметил- аммоний	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3^-$	—	—	—	—
Тиогистидин бетанин	$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$	—	—	—	—

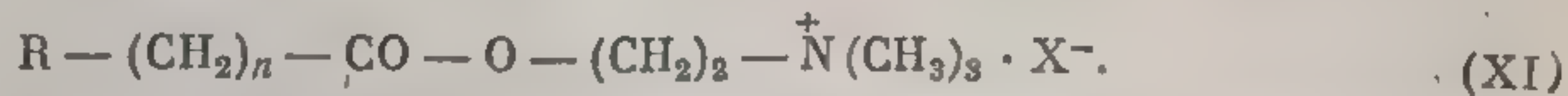
Примечание. См. табл. 2.

Карбамиповые эфиры холина и его гомологов, имеющих структуру X при $\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$ ($\text{R}=\text{H}$, $\text{R}^1=\text{фенил}$; м-бутоксифенил; 2-нафтил или $\text{R}=\text{R}^1=\text{фенил}$), на френкко-диафрагмальном препарате крысы по активности соответствуют пиrolаксону, но существенно уступают d-тубокурарин-хлориду (Корāсова, Vrba, 1961). Прозерин не является антагонистом этих соединений.



Hazard с соавторами (Hazard, Cheymol, Chabrier, Sekere, Eche-Fialaire, 1961) провели более широкие исследования в этом ряду соединений (табл. 7) и показали, что в опытах на мышах и кроликах они значительно уступают по активности d-тубокурарин-хлориду.

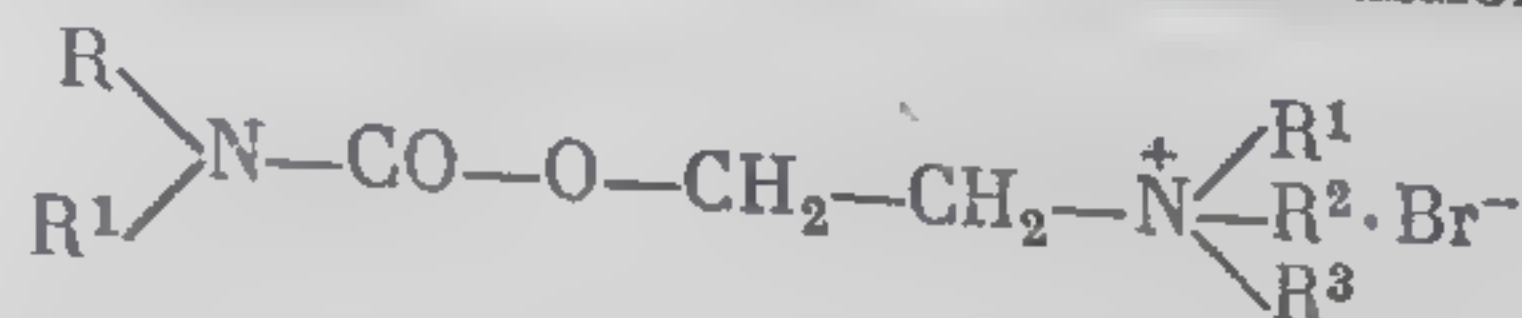
Выраженные курареподобные свойства были обнаружены в ряду сложных эфиров ω-аминов жирных кислот и холина (Brown, Bailey, 1960), имеющих структуру XI.



В опытах на кошках было показано, что йодгидрат 6-диметиламинскапроилхолин-йодида [$n=5$; $\text{R}=\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HI}$] и хлоргидрат 7-метилами-

Курареподобная активность моно-четвертичных аммониевых соединений

ТАБЛИЦА 7



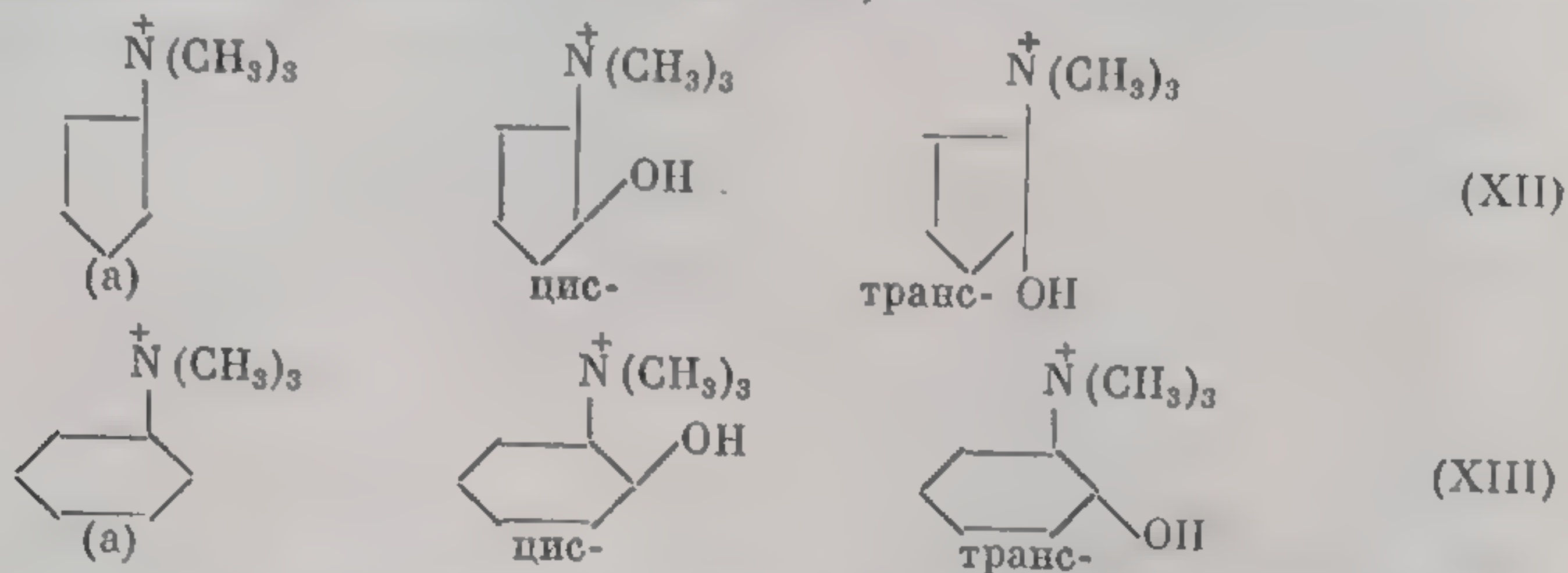
Вещества (Н. С.)	R	R ¹	R ²	R ³	ЛД ₅₀ для белых мышей (мг/кг внутривенно)	Симптом склоне- ния головы у кроликов (мг/кг внутривенно)	М-холиними- тическое дейст- вие (активность ацетилхолина = 100)
1321	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	2,1	0,58	0,2 — 0,5
1323	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	103	107	0,07 — 0,2
1302	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	85	140	0,002
1322	H	H	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	61	59	0
1303	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	35	20	0
1327	H	H	C ₄ H ₉	CH ₂ C ₆ H ₅			
1310	C ₄ H ₉	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	38	31	0
1325	C ₆ H ₁₁	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	34	20	0
1313	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	18	20	0
1314	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	11	13	0
1315	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	21	22	0
1312	C ₈ H ₁₇	H	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	6,8	6,7	0
1324	C ₁₂ H ₂₅	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2	13	0
1316	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	26	32	0
1317	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	8	13	0
1318	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	7,3	5,8	0
1326	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2,2	4,8	0
1319	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	9,5	12	0
1320	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6,5	7,5	0
d-Тубокура- рин-хлорид					0,2	0,14	0

ногептанонилхолин-хлорида [n=6; R=NH(CH₃)·HCl] по активности аналогичны дитилину. Хлоргидрат 4-аминобутирилхолин-хлорида гидро-хлорид (n=3; R=NH₂·HCl) характеризуется маловыраженными кураре-подобными свойствами. Эти вещества гидролизуются только псевдохолин-эстеразой плазмы человека. Псевдохолинэстераза кошки на них не влияет.

Тетраметиламмоний-йодид и большинство алкилтриметиламмоние-вых солей не отличаются избирательностью действия на нервно-мышеч-ные синапсы, а характеризуются способностью оказывать влияние как на м-холинорецепторы, так и на н-холинорецепторы различной локали-зации: в ганглиях, синокаротидной зоне, мозговом слое надпочечников. Обычно это проявляется возбуждением холинорецепторов, но в больших

дозах указанные вещества могут оказывать угнетающее влияние на гап-глии и нервно-мышечные синапсы.

Триметиламмониевые соединения с алициклическими радикалами также обладают курареподобными свойствами. Циклопентил- и циклогексилтриметиламмоний-йодиды и их цис- и транс-2-оксипроизводные (XII, XIII) оказывают двухфазное влияние на нервно-мышечную передачу на фрешико-диафрагмальном препарате котят. Действуют вещества по типу деполяризующих средств. У интактных кошек они вызывают сначала мышечные подергивания, которые затем сменяются параличом (цис-производные вызывают эффект в дозах 20—50 мг/кг). Негидроксилированные соединения (a) оказались в 10—15 раз более активными, чем цис-изомеры. Транс-оксипроизводные были наименее эффективны (Standaert, Friess, 1960).



Замещение одной алкильной группы ароматическим (фенильным) радикалом сказывается отрицательным образом на курареподобной активности арилтриалкиламмониевых соединений (Trendelenburg, 1923; Graig, 1948).

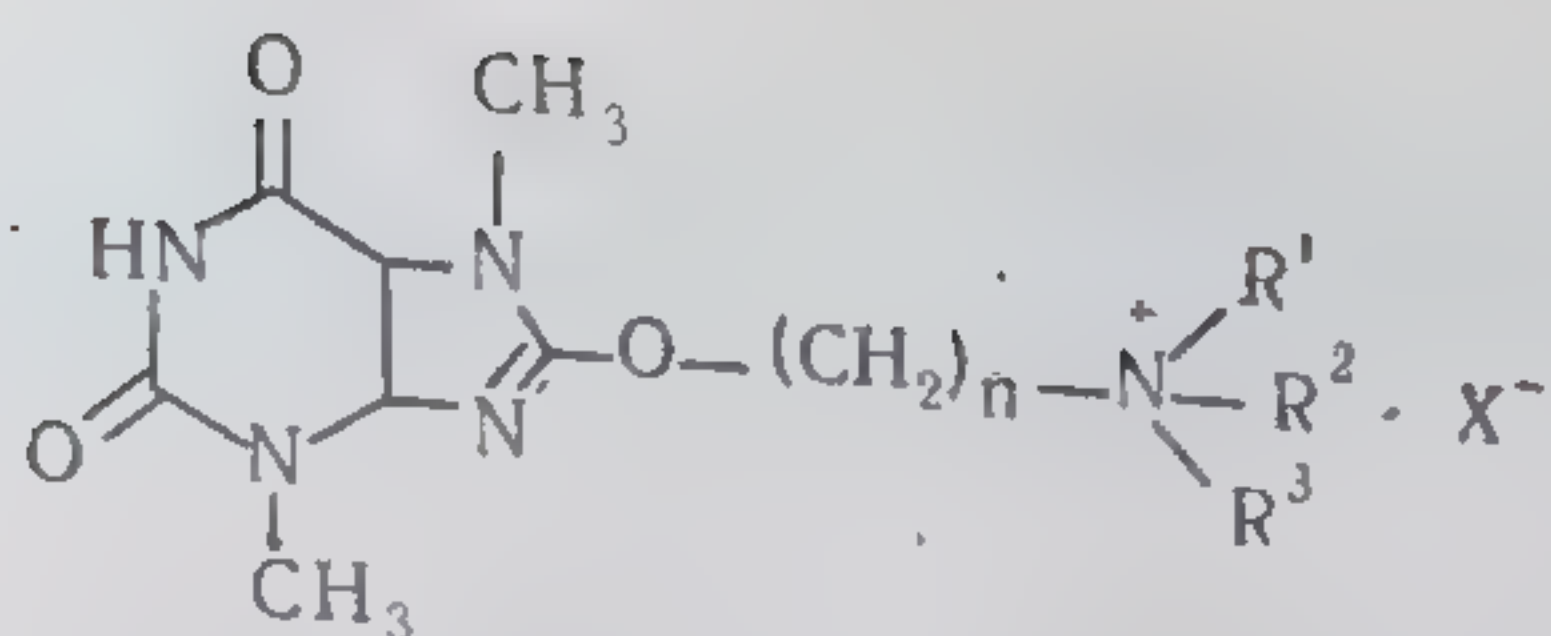
Külz (1924), Ing и Wright (1931) также отметили, что введение ароматического цикла (XIV) не повышает курареподобную активность.



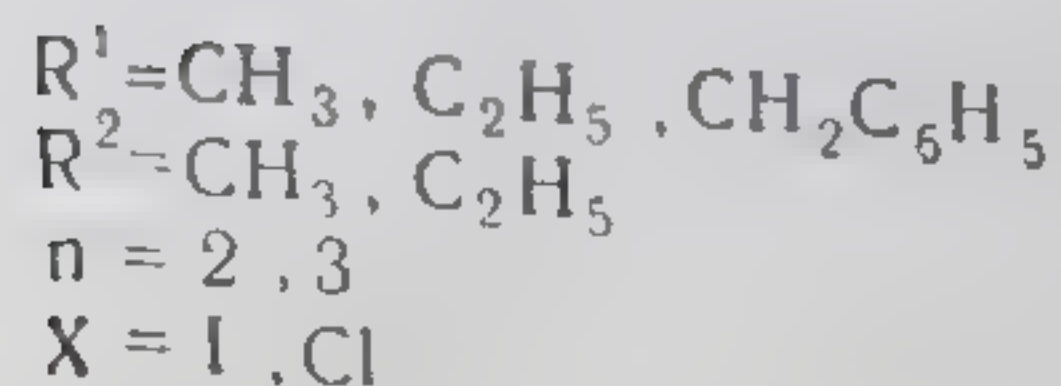
Это соединение обладает отчетливыми никотино- и мускариномиметическими свойствами.

Четвертичная соль N-метилэфедрина не оказывает курареподобного действия (Pak, Read, 1935; цит. по Ing, 1936). Вместе с тем феноксиэтилдиметилбензиламмоний-хлорид вызывает у кроликов выраженную миорелаксацию (Ohashi, 1960; цит. по Stenlake, 1963).

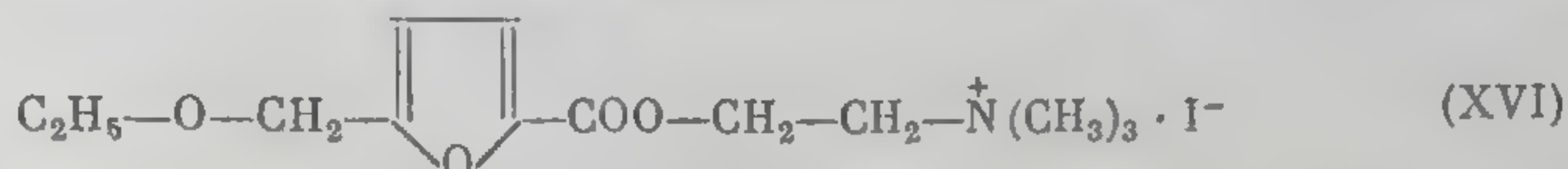
Моно-четвертичные соли, являющиеся производными 8-диалкиламиноалкоксифеина, в 10—100 раз менее активны, чем пиrolаксон. У соответствующих производных теобромии курареподобные свойства отсутствуют (XV) (Chakravarty, Jones, 1959).



(XV)

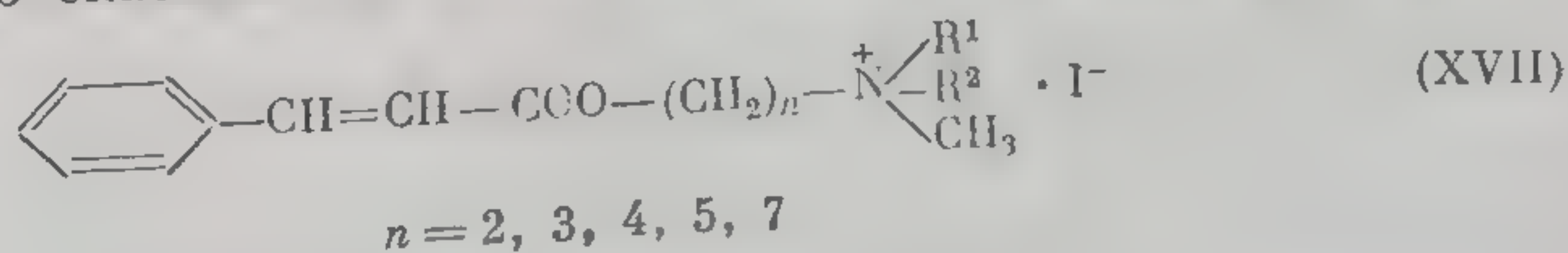


Умеренными курареподобными свойствами обладает йодметилат диметиламиноэтилового эфира 5-этоксиметилфурап-2-карбоновой кислоты (XVI) (М. Д. Машковский и В. М. Лвакян, 1959). В дозе 3—5 мг/кг



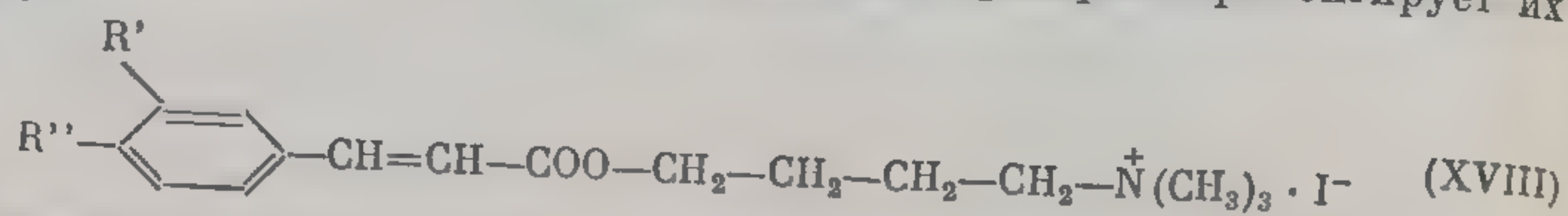
это соединение блокирует перво-мышечную передачу у кошки, а в дозе 18—20 мг/кг вызывает симптом склонения головы у кролика (с предварительными мышечными фасцикуляциями). Прозерин усиливает и пролонгирует блокирующее действие XVI. При введении последнего наблюдается выраженная прессорная реакция, связанная с п-холиномиметическими свойствами вещества.

Высокой курареподобной активностью характеризуются некоторые моно-четвертичные аммониевые производные основных эфиров коричной кислоты (Д. А. Харкевич, 1966). Среди испытанных соединений (XVII) наиболее эффективна триметиламмониевая соль с $n=4$. Это вещество блокирует передачу возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у наркотизированных кошек в дозе 0,25—0,3 мг/кг, у цыплят вызывает контрактуру мышц. Увеличение n до 7 или уменьшение до 2 вызывает контрактуру мышц. Увеличение n до 7 или уменьшение до 2 вызывает контрактуру мышц. Замена три-сопровождается понижением курареподобной активности. Замена три-метиламмониевой группировки на диэтилметиламмониевую или метилпиперидиниевую сказывается неблагоприятно на активности веществ:

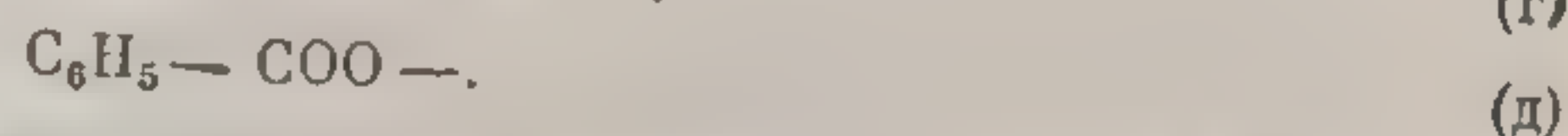
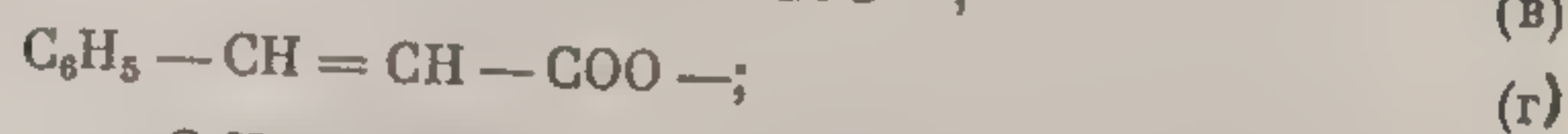
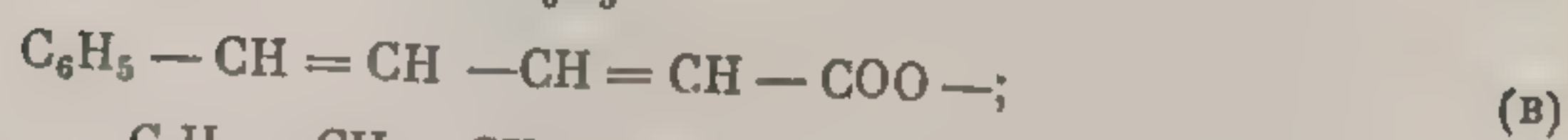
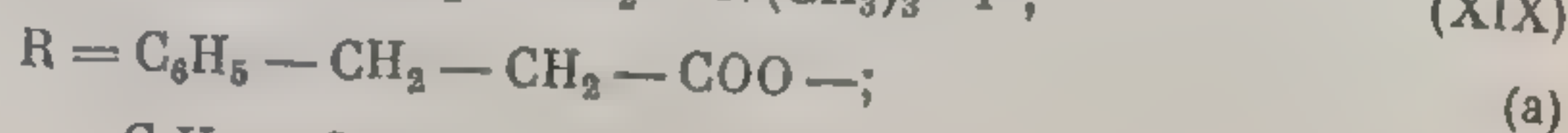
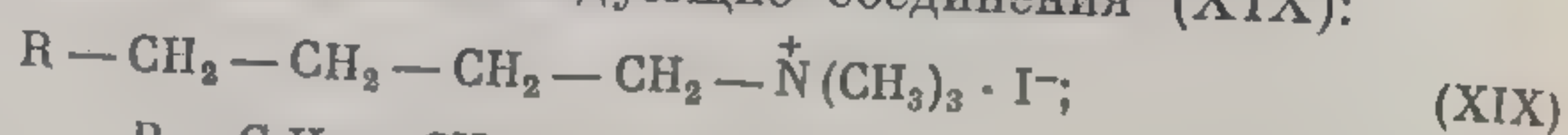


Замещение водорода в фенильном цикле одной или двумя метоксильными группами (XVIII; $\text{R}' = \text{R}'' = \text{CH}_3\text{O}$), нитрогруппой (XVIII; $\text{R}' = \text{H}$;

$R''=NO_2$) существенно усиливает курареподобные свойства. Эти соединения блокируют нервно-мышечную передачу у кошки в дозе 0,03—0,05 мг/кг. Действуют они кратковременно. Прозерин пролонгирует их эффект.

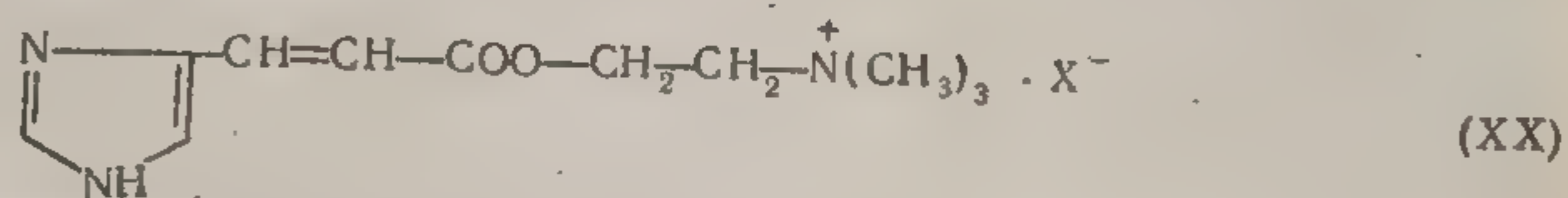


Кроме того, были испытаны следующие соединения (XIX):



Соединения (в) и (г) вызывают полное угнетение передачи импульсов с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошки в дозах 0,5—1 мг/кг. Малоактивными были вещества (а) и (б). Блок наступал лишь при введении соответственно 3—6 и 2—3 мг/кг. Наиболее эффективным оказалось производное бензойной кислоты (д), которое блокирует нервно-мышечную передачу у кошки в дозах 0,2—0,25 мг/кг. По типу действия эти соединения относятся к деполяризующим миорелаксантам.

Ряд других соединений с ненасыщенными алифатическими группировками также блокирует нервно-мышечную передачу. К этой группе веществ, сходных по строению с ацетилхолином, может быть отнесен уроканойлхолин (мурексин; XX), вызывающий деполяризационный блок (Erspamer, Glässer, 1957).

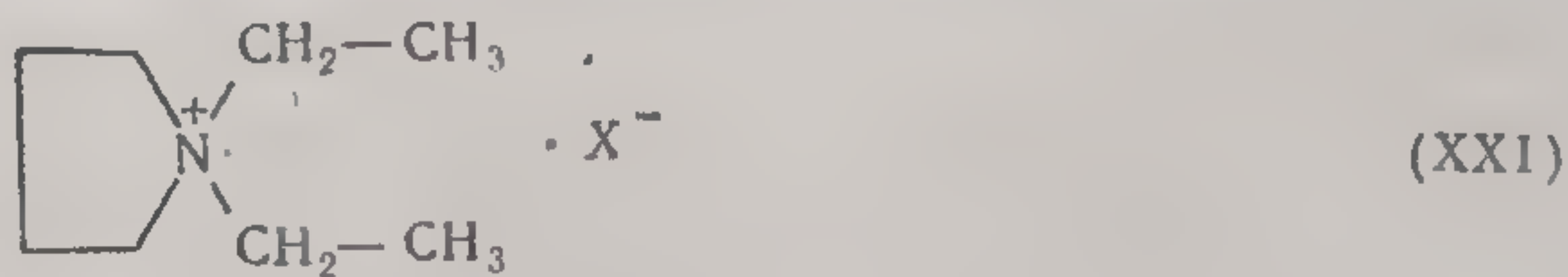


По активности он уступает сукцинилхолину (в опытах на лягушках примерно в 3—5 раз) (Erspamer, Glässer, 1957; Quilliam, 1957). У кошек мурексин блокирует нервно-мышечную передачу в дозе порядка 0,5 мг/кг, у собак — 1 мг/кг, у крыс — 3 мг/кг (Erspamer, Glässer, 1957; Keyl, Whittaker, 1958). Длительность действия мурексина такая же, как у дитилина.

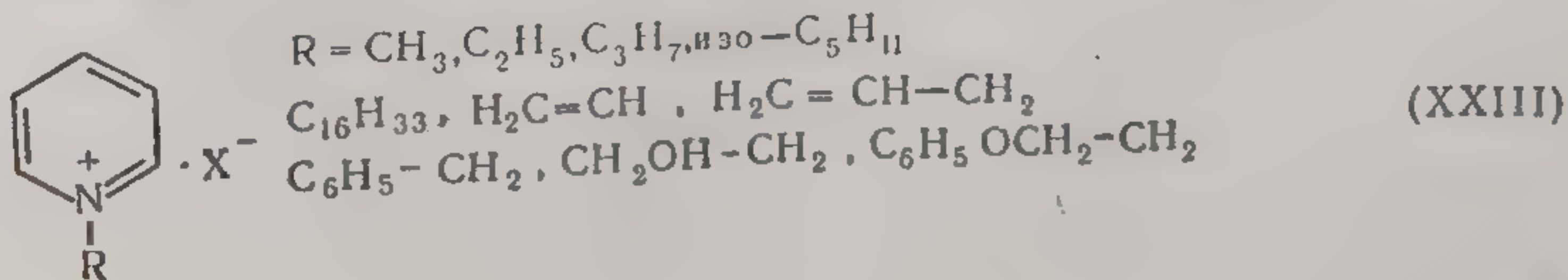
При отсутствии двойной связи в боковой цепи соединения XX кураре-нию с мурексином усиливаются. Примерно в одинаковой степени возра-давления). По курареподобной активности дигидромурексин примерно значительно быстрее. Имидазолкарбоксихолин, имидазолацетилхолин и головы у кролика значительно уступают мурексину. Имидазолбутирил-холин несколько эффективнее последнего при менее выраженной п-хо-линомиметической активности. Замена в структуре XX имидазолового цикла на пиримидинил-4, пиридазинил-3, тиазолил-2 или фурил-2 со-провождается уменьшением курареподобных свойств в 2—10 раз, тогда как замещение на пиридил-2 практически не влияет на блокирующую активность в отношении перво-мышечных синапсов, но усиливает прес-сорное действие примерно в 3 раза.

Курареподобные свойства были обнаружены у некоторых веществ с гетероциклическими радикалами.

Thomas и Starmer (1961), изучая зависимость между курареподобной активностью и характером радикалов при четвертичных атомах азота, показали, что по сравнению с солями тетраэтиламмония пирролин-иевые производные соли N,N-диэтилпирролидиния (XXI) и 1,1-спиробипирролидиния (XXII) эффективнее соответственно в 1,6 и 3,1 раза (опыты на френико-диафрагмальном препарате крысы):



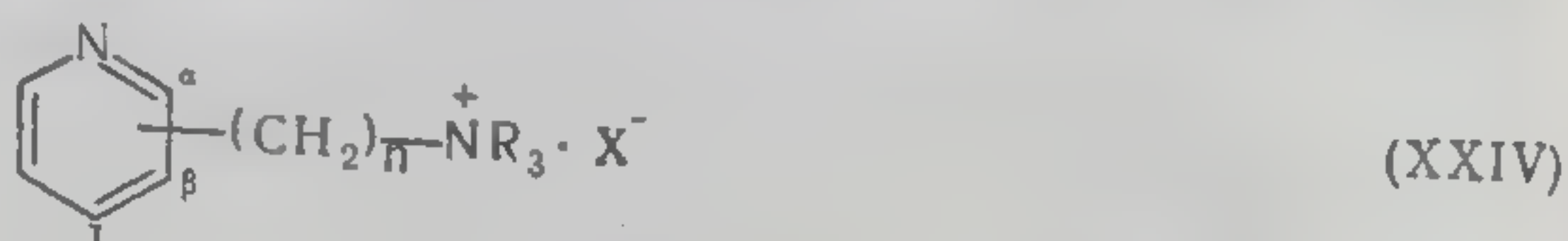
Алкилпиридиниевые соли типа XXIII оказывают незначительное влияние на перво-мышечную передачу (Trendelenburg, 1923; Craig, 1948).



Введение различных радикалов в пиридиновый цикл в α - или β -положение существенно не сказывается на курареподобной активности веществ.

Слабое курареподобное действие отмечено также у некоторых алкил-никотининовых солей. Интересно, что N-этилникотиний-йодид в 3 раза активнее бис-четвертичной соли N,N-диэтилникотиний-дйодида. Аналогичные взаимоотношения показаны для хинининовых производных.

Barlow и Hamilton (1962a) изучили ряд аналогов никотина с «разорванным» пирролидиновым циклом (XXIV):



В опытах на *m. biventer cervicis* цыпленка по способности вызывать контрактуру мышцы наиболее эффективной оказалась соль триметил-(2)- β -пиридил-(этил)-аммония. В этом отношении указанное соединение превосходит никотин в 2,6 раза, а по блокирующему эффекту на фреенико-диафрагмальном препарате крысы — в 7,1 раза. Угнетение нервно-мышечной передачи на диафрагме крысы было еще более выражено для солей 1-метил-1-(β -пиридилметил)-пирролидиния и триметил-(γ -пиридилметиламмония). Эти соединения оказались соответственно в 9,5 и 11 раз эффективнее никотина. Стимулирующее влияние на мышцу цыпленка у последних двух соединений выражено в $1\frac{1}{2}$ —2 раза меньше, чем у никотина.

Пиперидиновые соли активнее, чем пиридиновые. Так, например, диметилпиперидиний-йодид в опытах на лягушках сильнее угнетал нервно-мышечную передачу, чем метилпиридиний-йодид (Ing, Wright, 1933).

Курареподобные свойства отмечены также у различных алкилконининовых и алкилконгидрининовых солей (Hildebrandt, 1905; Ing, 1936). Большей активностью, но не более чем в 2 раза, обладают их β -изомеры по сравнению с α -изомерами (табл. 8) (Graig, 1948).

Наиболее выраженным блокирующим влиянием на нервно-мышечные синапсы в этом ряду соединений обладает этилбензилкониний-йодид (XXV; R = C₂H₅). В опытах на лягушках он уступает стандартному препарату кураре в 50 раз:

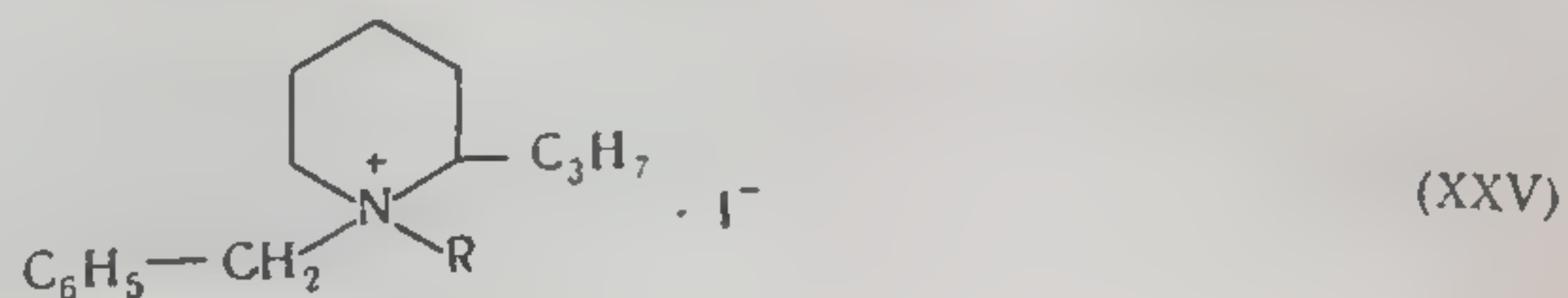
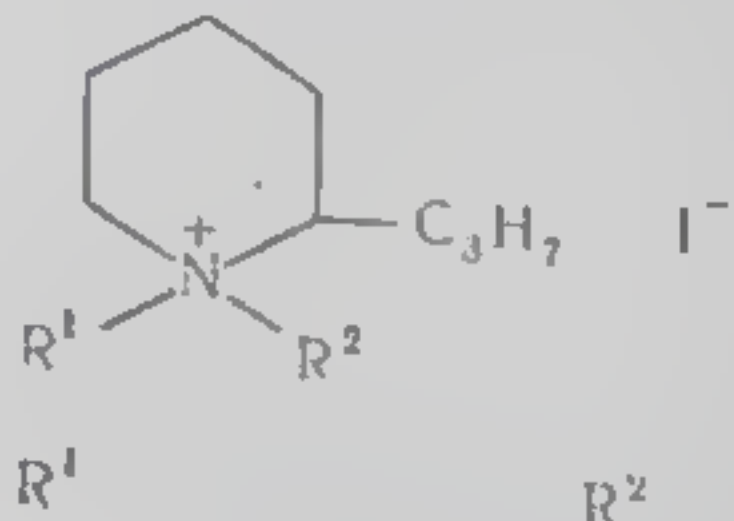
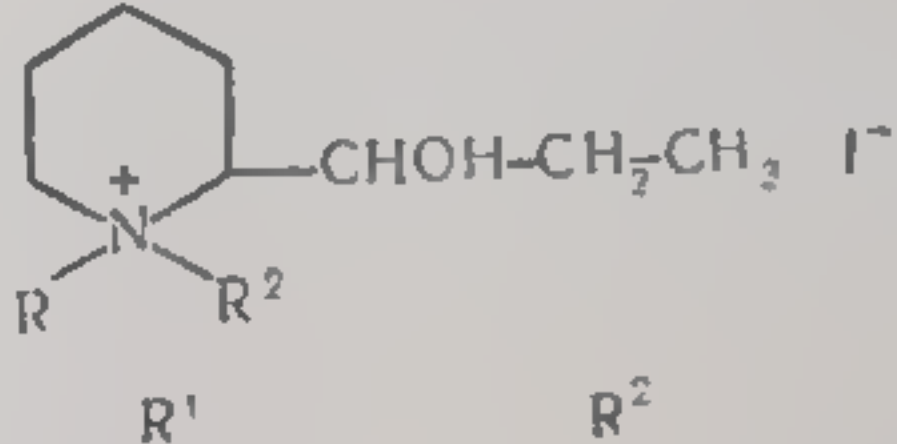
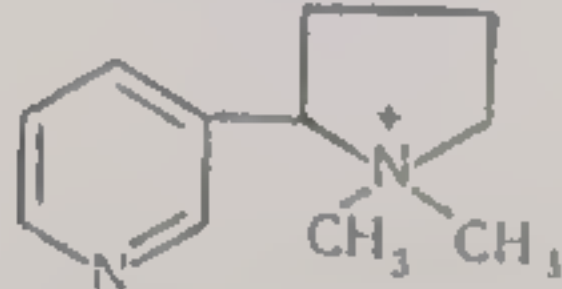
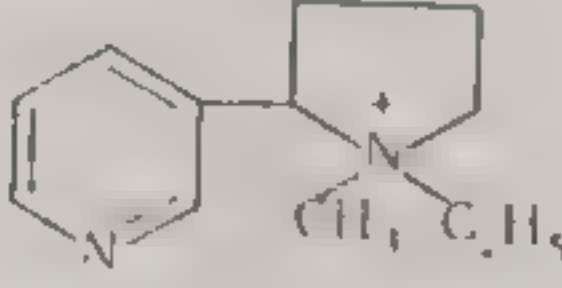
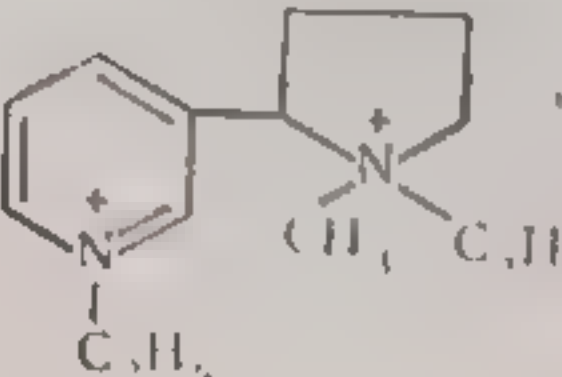


ТАБЛИЦА 8

Четвертичные производные пиперидиновых и пирридиновых алкалоидов

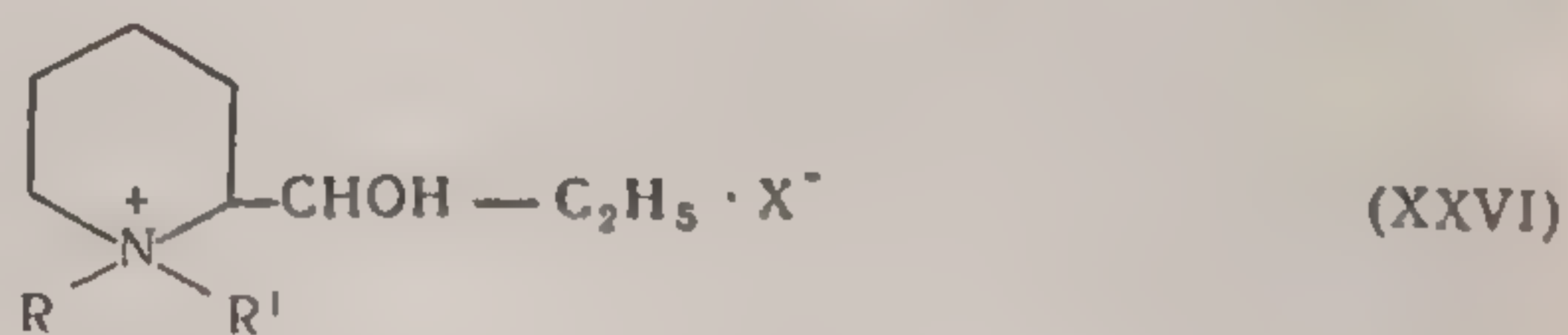
Изомеры	Соединения	Кураре- подобная активность	Доза (мг/кг), в ко- торой вещество пара- лизует лягушек (при введении в лим- фатический мешок)
<i>Конииниевые</i>			
			
β	$-\text{CH}_3$	+	60
α	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	+++	25
β	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	+++	43
α	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	+	64
β	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	+	77
α	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	+	107
β	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	+	120
α	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	+++	33
β	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	+++	42
α	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	+++	45
β	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	+++	52
α	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	+++	
	$-\text{CH}_3$ $-\text{C}_2\text{H}_5$ $-\text{C}_2\text{H}_5$ $-\text{C}_3\text{H}_7$ $-\text{C}_3\text{H}_7$ $-\text{C}_4\text{H}_9$ $-\text{C}_4\text{H}_9$ $\text{Изо-C}_5\text{H}_{11}$ $\text{Изо-C}_5\text{H}_{11}$ $-\text{C}_2\text{H}_5$ $-\text{C}_2\text{H}_5$		
<i>Конгидриниевые</i>			
			
β	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	+	59
α	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	+	65
β	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	+	67
α	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	+	80
	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	+++	72
α	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	+	86
	$-\text{C}_2\text{H}_5$ $-\text{C}_2\text{H}_5$ $-\text{C}_3\text{H}_7$ $-\text{C}_3\text{H}_7$ $\text{Изо-C}_5\text{H}_{11}$ $\text{Изо-C}_5\text{H}_{11}$		

Изомеры	Соединения	Кураре- подобная активность	Доза (мг/кг), в ко- торой вещество пара- лизует лягушек (при введении в лим- фатический мешок)
	<i>Никотининовые</i>		
		+	I ⁻ 180 SO ₄ ⁻ 1000—1670
		+	I ⁻ 150—250 SO ₄ ⁻ 200—333
		+	2I ⁻ 500

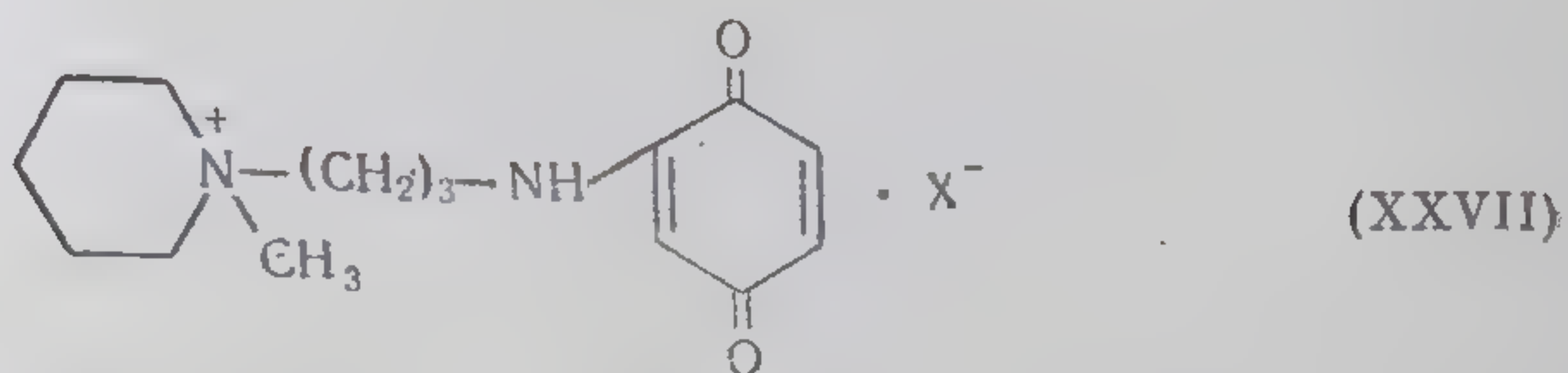
Примечание. См. табл. 2.

В бензилалкилconiининовой серии удлинение алкильного радикала (R) до C₄ уменьшает курареподобные свойства. Однако изоамилбензильное производное по активности приближается к этилбензильному.

Конгидрининовые соли (XXVI), как правило, менее эффективны, чем копиининовые.

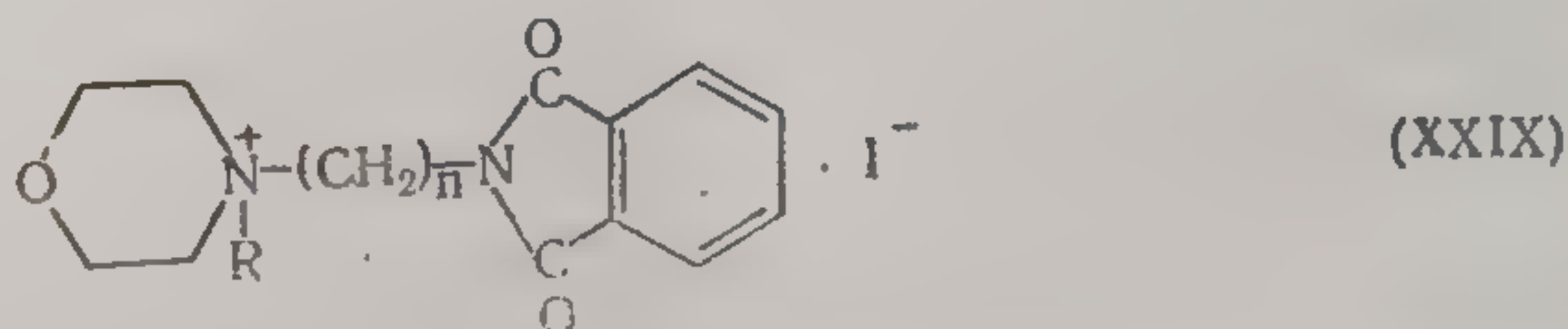
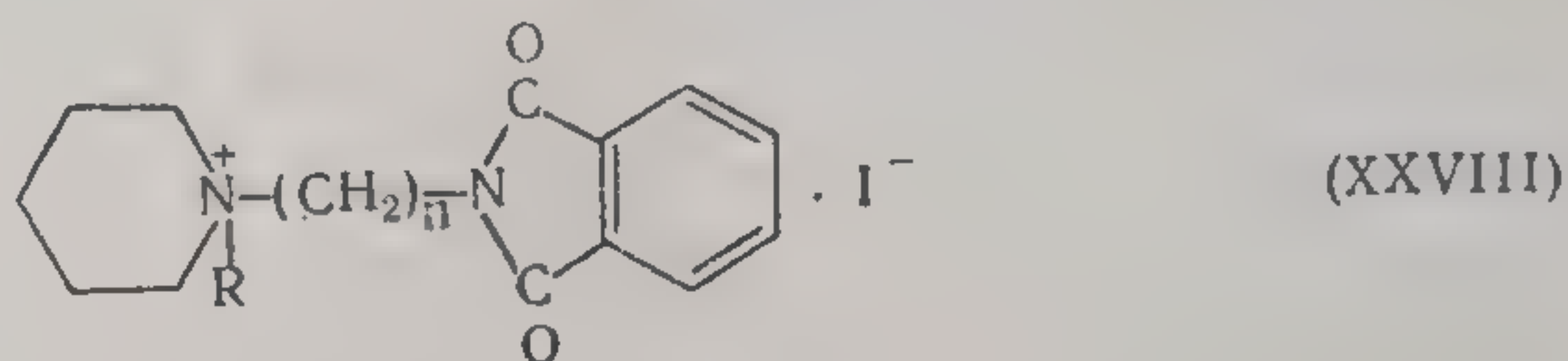


Очень высокой активностью для моно-четвертичных солей обладает соединение XXVII (Cavallito, Soria, Hoppe, 1959).



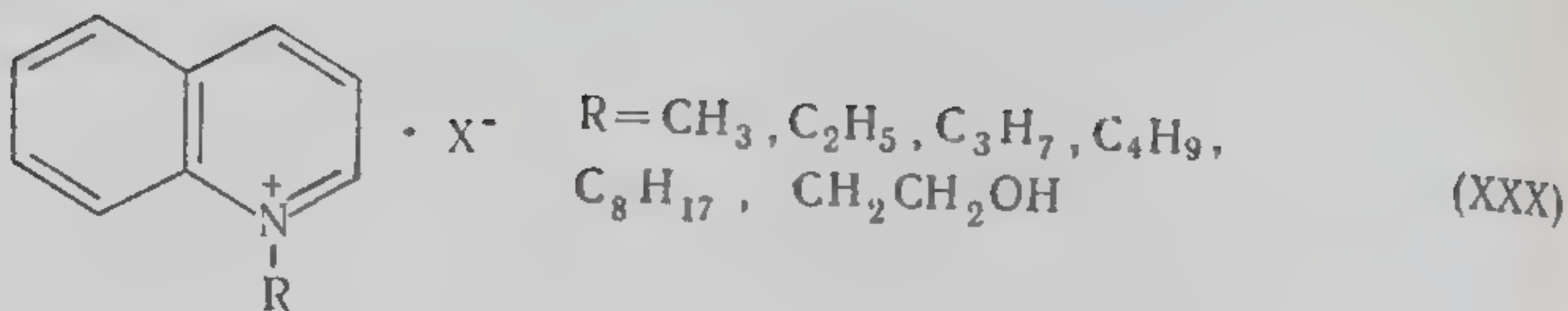
Оно вызывает симптом склонения головы у кроликов в дозе 0,074 мг/кг. По мнению авторов этой работы, наличие хинонового цикла может приводить к образованию хелатного комплекса с металлопорфириновыми группами концевой пластинки. Вместе с тем остается неясным, является ли второй атом азота неактивным. Однако Taylor (1951) считает, что наличие хиноновой структуры не определяет высокую курареподобную активность.

Курареподобные свойства были также отмечены для солей N-(ω-фталимидаалкил)-N-алкилпиперидиния (XXVIII) (Donahoe, Seiwald, Neumann, Kimura, 1957) и N-(ω-фталимидаалкил)-N-алкилморфолиния йодидов (XXIX) (Donahoe, Seiwald, Neumann, Kimura, 1961):



В опытах на кошках было показано, что с увеличением значения n активность веществ повышается и достигает максимума при n=7—9 (уступают d-тубокурарин-хлориду примерно в 10 раз). N-этил- и N-метилморфолиновые соли уступают соответствующим пиперидиновым аналогам. Вместе с тем N-бензилморфолиновое производное (n=5 или 6) эффективнее N-бензилпиперидиновой соли.

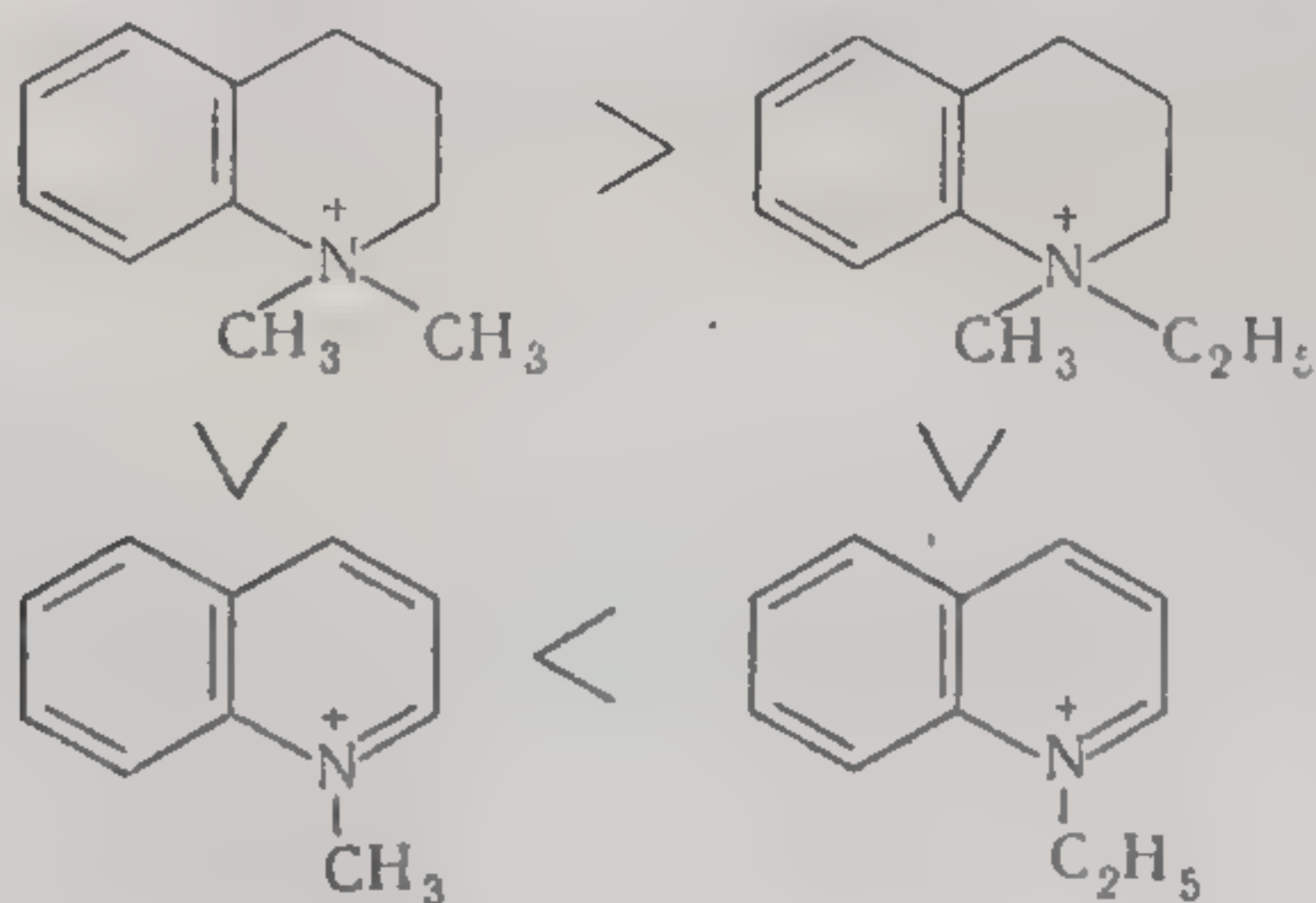
Алкилхинолиновые соли (XXX) характеризуются выраженным курареподобным действием. Вместе с тем они лишены мускарينو- и никотиноподобных свойств (Trendelenburg, 1923; Hunt, Renshaw, 1929a; Ing, Wright, 1931; Chase, Lehman, 1942).



При удлинении алкильного радикала (R) курареподобные свойства нарастают. Октилхинолин-йодид по парализующему влиянию на нервно-мышечный препарат портняжной мышцы всего лишь в 2 раза уступает курарину. Этилхинолиниевая соль в этом ряду оказалась активнее метилхинолиниевой. Такая же зависимость справедлива для алкилпиридиновых соединений. Вместе с тем для тетрагидрохинолиниевых, морфиневых, стрихниневых и пикотининовых солей метониевые соли эффективнее этониевых солей (Ing, Wright, 1933). Ing и Wright считают, что метильная группа оказывает благоприятное влияние в том случае, если она связана с атомом азота, входящим в состав ароматического цикла.

Для насыщенных циклических систем замена N-этильных радикалов на N-метильные сопровождается снижением курареподобных свойств. Введение алкильных радикалов в хинолиновый цикл в положение 2, 4 или 6 снижает активность веществ.

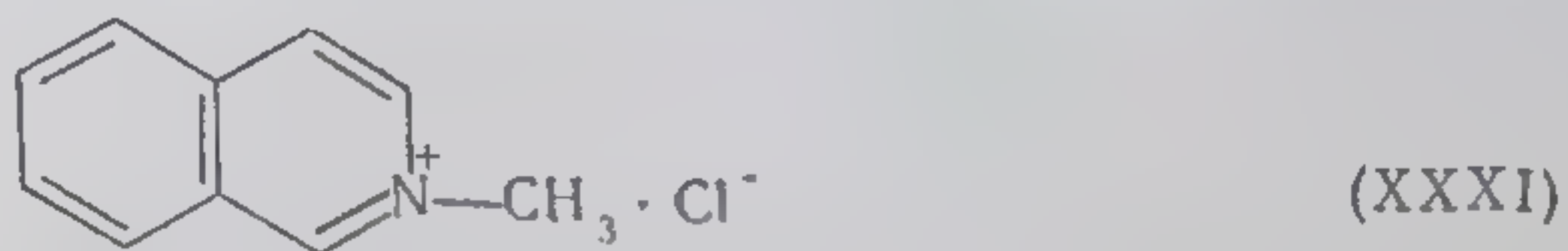
Курареподобными свойствами обладают также тетрагидрохинолиниевые соли. Так, например, диметил- и метилэтилтетрагидрохинолиниевые соли по активности примерно соответствуют этилхинолиниевой соли и превосходят соли N-метилхинолинния. Наиболее эффективными оказались соли N,N-диметилтетрагидрохинолинния:



Введение в тетрагидрохинолиновый цикл метоксильной группы в положении 6 усиливает парализующее действие вещества. Отмечено,

что N,N-диметил-6-метокситетрагидрохинолиний-хлорид в 10 раз эффективнее N-метилхинолиний-хлорида (Santesson, 1894; цит. по Craig, 1948).

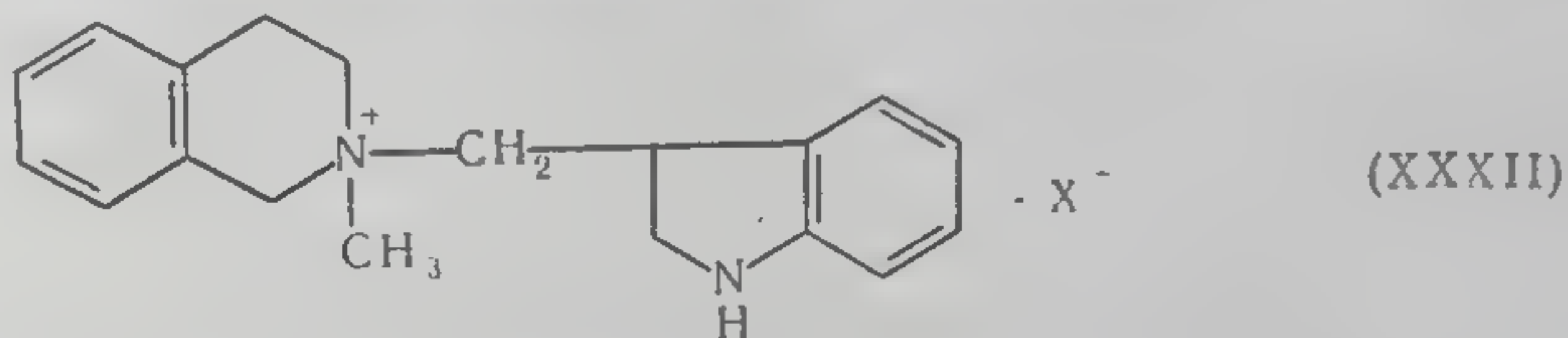
Многие изохинолиновые соли характеризуются курареподобными свойствами. Так, N-метилизохинолиний-хлорид (XXXI) (Trendelenburg, 1923).



Папавериниевые соли также могут парализовать нервно-мышечные окончания (Takase, 1932).

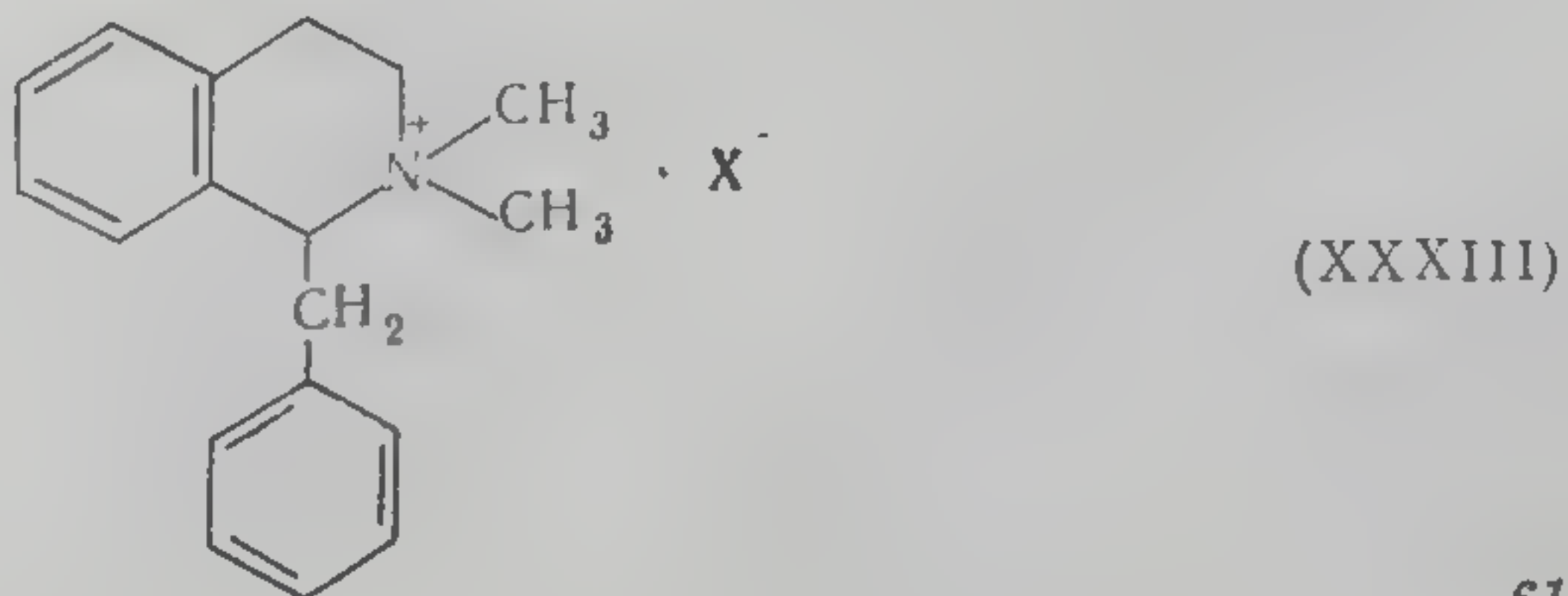
N-Метилпиридиниевые, N-метилхинолиновые и N-метилизохинолиновые соли оказывают выраженное п-холиномиметическое действие, вызывая повышение артериального давления (Bovet, Bovet-Nitti, 1948).

В ряду 3-индолилметильных производных тетрагидроизохинолина наиболее выраженные курареподобные свойства были отмечены у соединения XXXII (Craig, Tarbell, 1949a), которое вызывало миорелаксацию у мышей в дозе, меньшей чем 16 мг/кг (внутрибрюшинно).



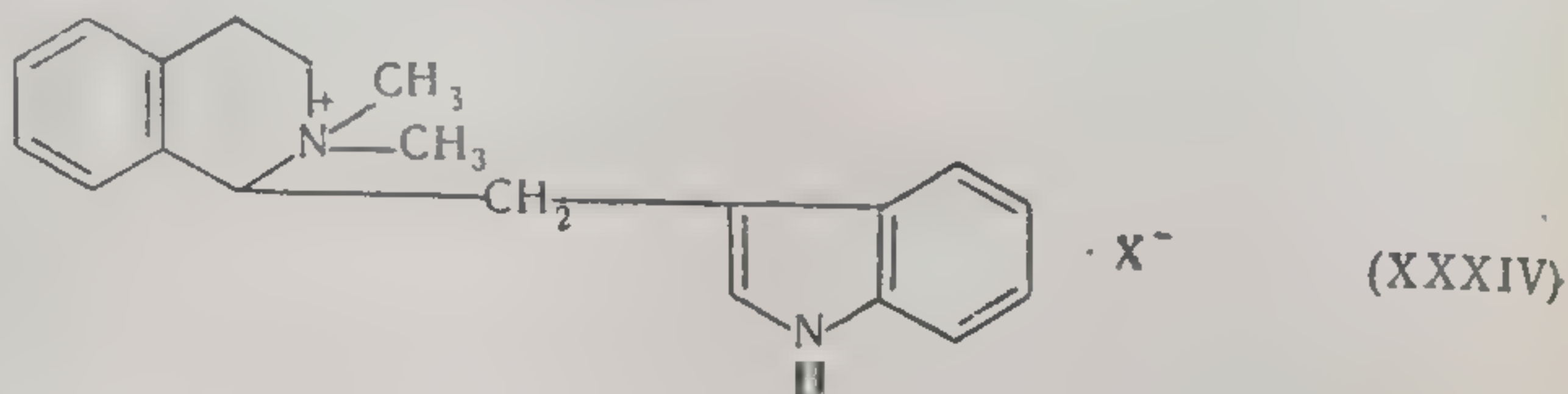
Авторы считают, что 3-индолилметильная группа значительно повышает курареподобную активность (например, по сравнению с N,N-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиний-йодидом).

Craig и Tarbell (1948), изучив ряд бензил-тетрагидроизохинолиниевых производных, нашли, что вещество XXXIII в этой серии наиболее эффективно.

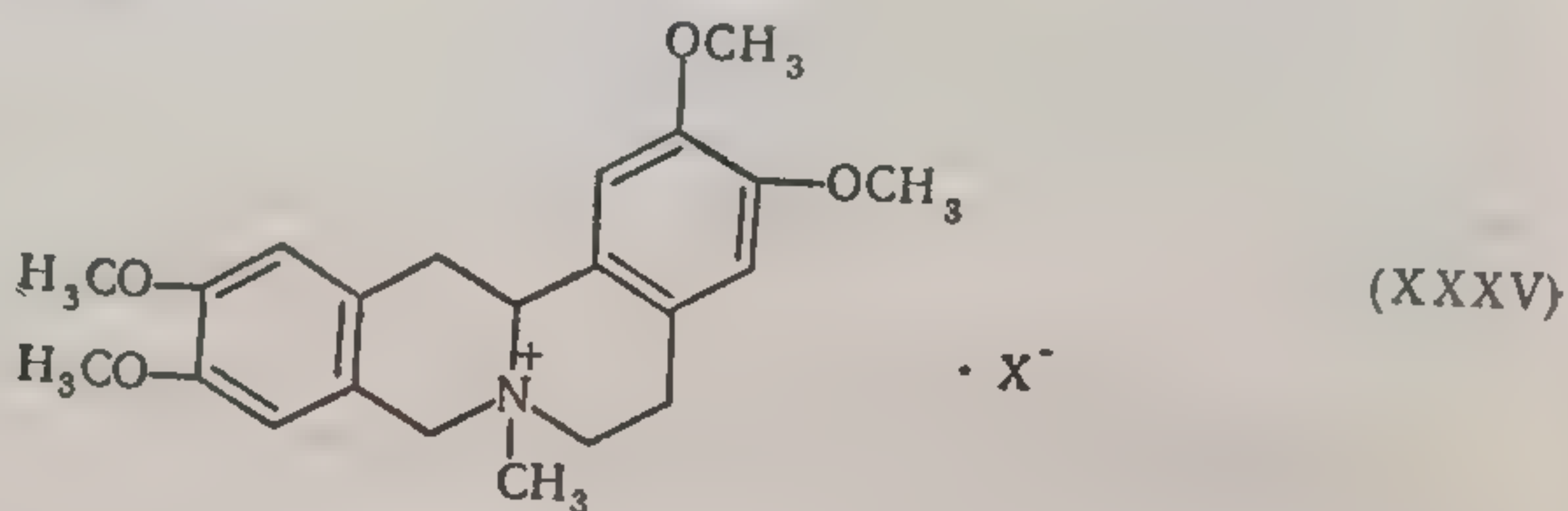


В опытах на мышах это соединение уступало d-тубокурарин-хлориду в 75 раз.

Отчетливой курареподобной активностью обладают производные 1-скатилизохинолина (Boeckelheide, Ainsworth, 1950). Так, наиболее эффективное вещество (XXXIV) из числа испытанных уступает d-тубокурарин-хлориду в опытах на лягушках примерно в 5 раз:

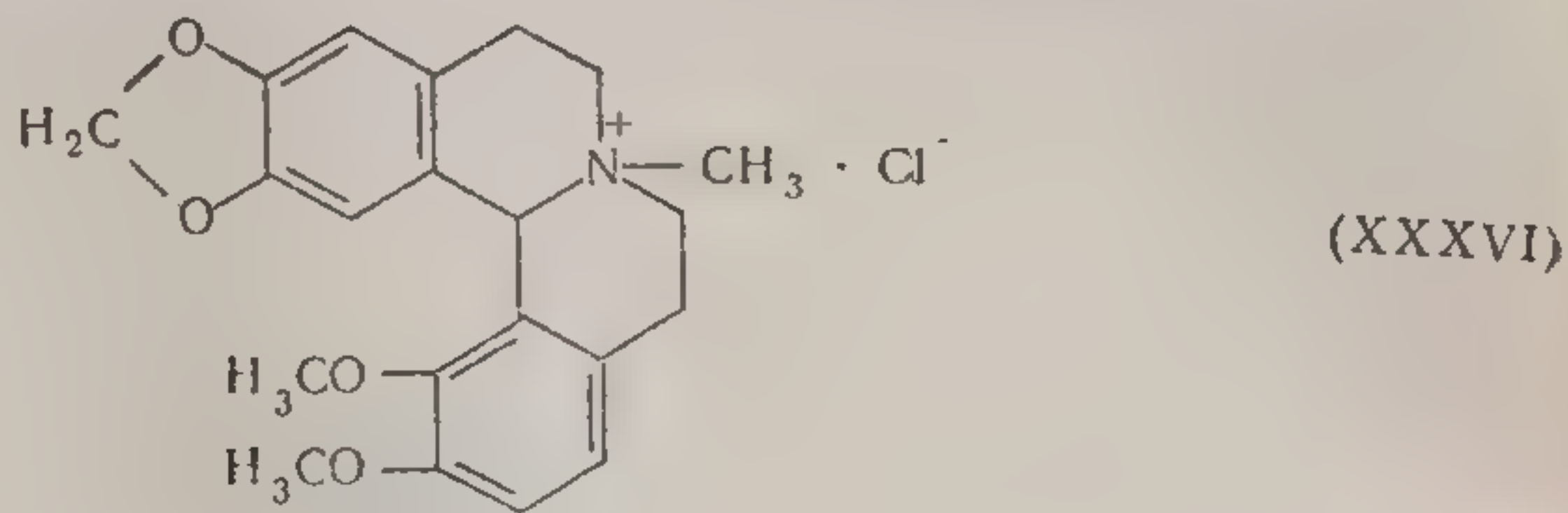


Умеренная курареподобная активность была отмечена для XXXV (Craig, Tagbell, 1949a):



В опытах на мышах это вещество уступает d-тубокурарин-хлориду в 75 раз.

β -Изомер N-алкилканадина (с более высокой температурой плавления) примерно в 10 раз активнее α -изомера (Trendelenburg, 1923; Craig, 1948). Оказалось, что β -1-канадин хлорметилат (XXXVI) приближается по активности к кураре (в дозе 2,5 мг/кг парализует лягушек):



Laidlaw (1913) отметил следующую относительную активность оптических изомеров канадина хлорметилата:

$$l - \alpha = 1; \quad d - \alpha = 9; \quad l - \beta = 12; \quad d - \beta = 28.$$

Курареподобные свойства имеют многие четвертичные аммониевые соли хининовых алкалоидов. Сам хинин обладает слабой курареподобной активностью. Она значительно возрастает у его моно-четвертичных солей. Следует отметить, что бис-четвертичные соли в данном случае оказались менее эффективными, чем моно-аммониевые соединения.

Ряд алкилхининиевых солей был испытан Chase и соавторами (Chase, Lehman, 1942; Lehman, Chase, Jonkman, 1942; Chase, Lehman, Rickards, 1944). На основании опытов на лягушках и кроликах к числу наиболее активных солей хининия были отнесены хлорэтилат, бром-п-амилат, хлор-изоамилат и бромгексилат (табл. 9; Craig, 1948).

N-амилхининий уступает стандартному препарату кураре примерно в 6 раз. В опытах на кроликах это соединение оказалось эффективнее β -эритроидина, но уступало последнему по способности вызывать паралич у лягушек. Продолжительность действия хининиевых солей меньше, чем у кураре.

Алкилцинохининиевые производные либо соответствуют, либо уступают хининиевым аналогам. Так, N-амилцинохининий-сульфат оказался менее эффективным, чем N-амилхининий-бромид (см. табл. 9).

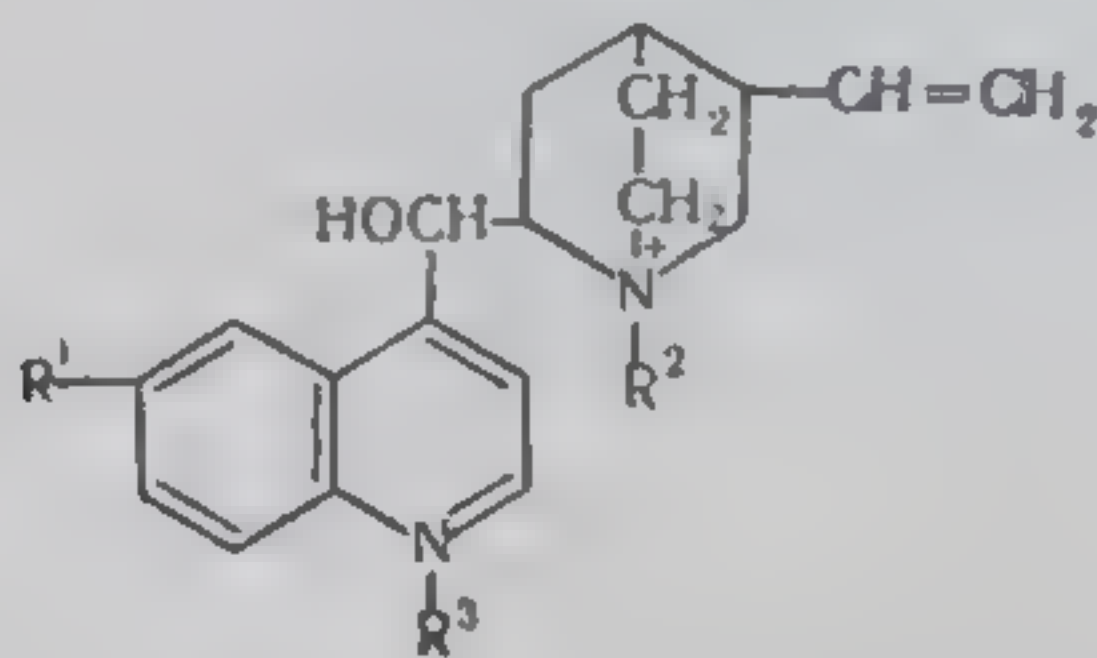
Отчетливую миорелаксацию вызывают некоторые тропиниевые соединения (табл. 10) (Craig, 1948).

Еще Crum Brown и Fraser (1869a, b) показали, что N-метильная соль атропиния наряду с м-холинолитической активностью имеет и курареподобные свойства. Отмечено, что бромиды N-метил-N-бензилатропиния парализуют лягушек в тех же дозах, что и β -эритроидин. Вместе с тем в опытах на собаках было показано, что бромиды N-алкилатропиния и N-алкилбензоилатропиния лишь незначительно угнетают передачу возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу (Soyka, Gyermek, 1960).

В ряду эфиров N-алкил- и N-аралкилнортропина (XXXVII) большинство соединений обладает маловыраженными курареподобными свойствами. Наиболее эффективные вещества [например, № 719: $R^1 = nC_4H_9$; $R^2 = nC_6H_5 - C_6H_4 - CH_2$; $R^3 = CHOH - C_6H_5$ или № 717: $R^1 = nC_4H_9$; $R^2 = nBr - C_6H_4 - CH_2$; $R^3 = COH(C_6H_5)_2$], по данным, полученным в опытах на кошках, уступают d-тубокурарин-хлориду в 5—6 раз (György, Doda, Nador, 1965).

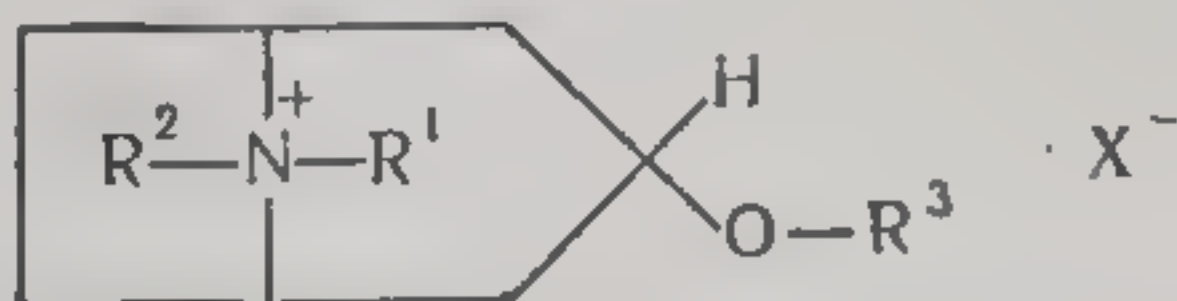
Четвертичные производные хининовых алкалоидов

ТАБЛИЦА 9



Название катиона	R¹	R²	R³	Курареподобная активность	Анион	Доза (мг/кг), в которой вещество парализует лягушек (при введении в лимфатический мешок)	Доза (мг/кг внутривенно), в которой вещество вызывает симитом склонения головы у кроликов
N-Метилхининий . . .	—OCH₃	—CH₃	—H	++	Cl⁻ Br⁻	40 50	5
N-Этилхининий . . .	—OCH₃	—C₂H₅	—H	++	I⁻	60	3,3
N-Пропилхининий . . .	—OCH₃	—C₃H₇	—H	++	Cl⁻ Br⁻	30 50	3,2
N-Изопропил-хининий . . .	—OCH₃	изо-C₃H₇	—H	++	Cl⁻	70	2,4
N-Бутилхининий . . .	—OCH₃	—C₄H₉	—H	++	Cl⁻	200	8,6
N-Амилхининий . . .	—OCH₃	—C₅H₁₁	—H	++	Cl⁻	50	4,2
N-Изоамилхининий . . .	—OCH₃	изо-C₅H₁₁	—H	++	Br⁻	30	3,9
N-Гексилхининий . . .	—OCH₃	—C₆H₁₃	—H	+	Cl⁻ Br⁻	70 80	4,3 4,1
N-Метилципхониний . . .	—H	—CH₃	—H	++	SO₄⁻	26—40	
N-Амилципхониний . . .	—H	—C₆H₁₁	—H	++	I⁻	50—80	
N-Карбометоксиметилципхониний . . .	—H	—CH₂COOCH₃	—H	++	I⁻	50	
N,N-Диметилхининий . . .	—OCH₃	—CH₃	—CH₃	+	2I⁻	150	

Примечание. См. табл. 2.



(XXXVII)

Значительно больший интерес эта группа веществ представляет в качестве ганглиолитиков и атропиноподобных средств.

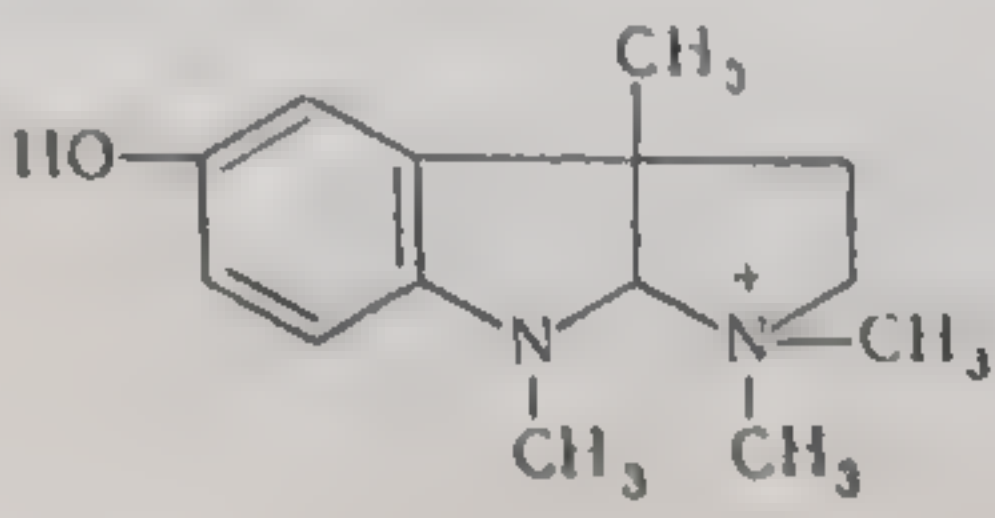
Йодметилат спартеина обладает более выраженными курареподобными свойствами, чем спартеин (Sevin; цит. по Delourme-Houdé, 1945).

Четвертичные производные различных алкалоидов

ТАБЛИЦА 10

Название катиона	Структура катиона	Курареподобная активность	Анион	Доза (мг/кг), в кото- рой вещество пара- лизует лягушек (при введении в лимфати- ческий мешок)
N-Бензилтропи- ний	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{---N}^+\text{---CH}_3 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{H}_2\text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \qquad \qquad \qquad \text{CHON} \end{array} $	+	I ⁻	1 000
N-Карбометокси- семилтропиний	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{H}_3\text{C---OCO---CH}_2\text{---N}^+\text{---CH}_3 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{H}_2\text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \qquad \qquad \qquad \text{CHON} \end{array} $	+	I ⁻	1 670
N-Метилатропи- ний	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \qquad \text{O} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{H}_3\text{C---N}^+\text{---CH}_3 \qquad \text{CH---O---C---CH---C}_6\text{H}_5 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{H}_2\text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \qquad \text{CH}_2\text{OH} \end{array} $	++	Br ⁻	6—10
N-Этилатропиний	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \qquad \text{O} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{---N}^+\text{---CH}_3 \qquad \text{CH---O---C---CH---C}_6\text{H}_5 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{H}_2\text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \qquad \text{CH}_2\text{OH} \end{array} $	+		
N-Бензилатропи- ний	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \qquad \text{O} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{---CH}_2\text{---N}^+\text{---CH}_3 \qquad \text{CH---O---C---CH---C}_6\text{H}_5 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{H}_2\text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \qquad \text{CH}_2\text{OH} \end{array} $	++	Br ⁻ I ⁻	10—16 600
N-Метилкокаиний	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH---COO---CH}_3 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{H}_3\text{C---N}^+\text{---CH}_3 \qquad \text{CH---O---C---C}_6\text{H}_5 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{H}_2\text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \end{array} $	(+)		

Продолжение

Название катиона	Структура катиона	Курареподобная активность	Анион	Доза (мг/кг), в кото- рой вещество пара- лизует лягушек (при введении в лимфати- ческий мешок)
N-Метилэзерол- ний		(+)		
N-Метилстрих- ний	(C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₂) ⁺	++	SO ₄ ⁻⁻⁻	8—13
N-Этилстрих- ний	(C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₂) ⁺	++	SO ₄ ⁻⁻⁻	25—40
N-(β-Оксипро- пиль)- стрихниний	(C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₃) ⁺	++	Cl ⁻	16—23
N-Бензилстрих- ний	(C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₂) ⁺	++	Br ⁻	6—10
N-Карбометокси- метилстрих- ний	(C ₂₄ H ₂₇ N ₂ O ₄) ⁺	++	I ⁻	25
N-Метилбруциний	(C ₂₄ H ₂₉ N ₂ O ₄) ⁺	+	Br ⁻	60
N-Этилбруциний	(C ₂₆ H ₃₁ N ₂ O ₄) ⁺	++	I ⁻	25—70
N-Бензилбруци- ний	(C ₃₀ H ₃₃ N ₂ O ₄) ⁺	++	SO ₄ ⁻⁻⁻	25—40
N-Метилвератри- ний	(C ₃₃ H ₃₉ N ₂ O ₄) ⁺	++	Br ⁻	15—25
N-Амилвератри- ний	(C ₃₃ H ₃₉ NO ₄) ⁺	+		> 100
	(C ₃₇ H ₄₃ NO ₄) ⁺	(+) ¹		

¹ Оказывает судорожное действие.

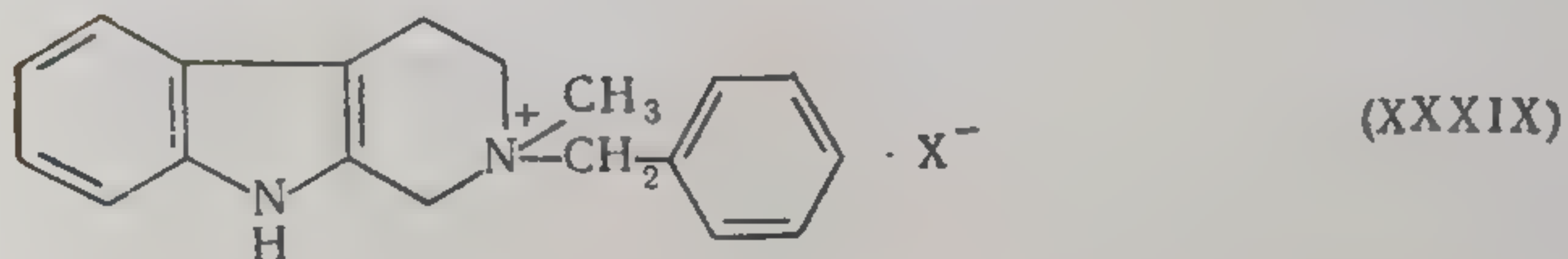
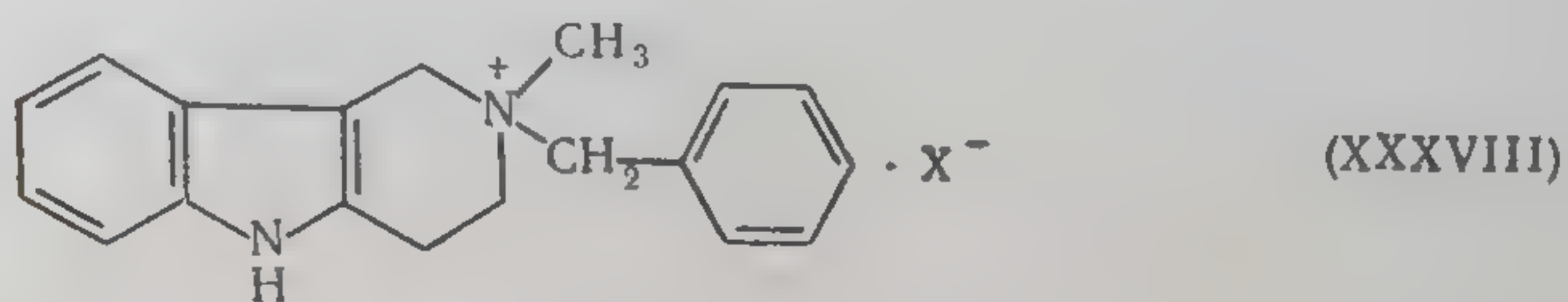
Примечание. См. табл. 2.

Моно-четвертичные соли производных индольного ряда в ряде случаев оказывают отчетливое угнетающее влияние на перво-мышечную передачу (см. табл. 10) (Craig, 1948). Так, весьма эффективны бензиловые производные стрихниневых и бруцилиновых солей. По парализующему влиянию на лягушек они сопоставимы с β-эритрондином.

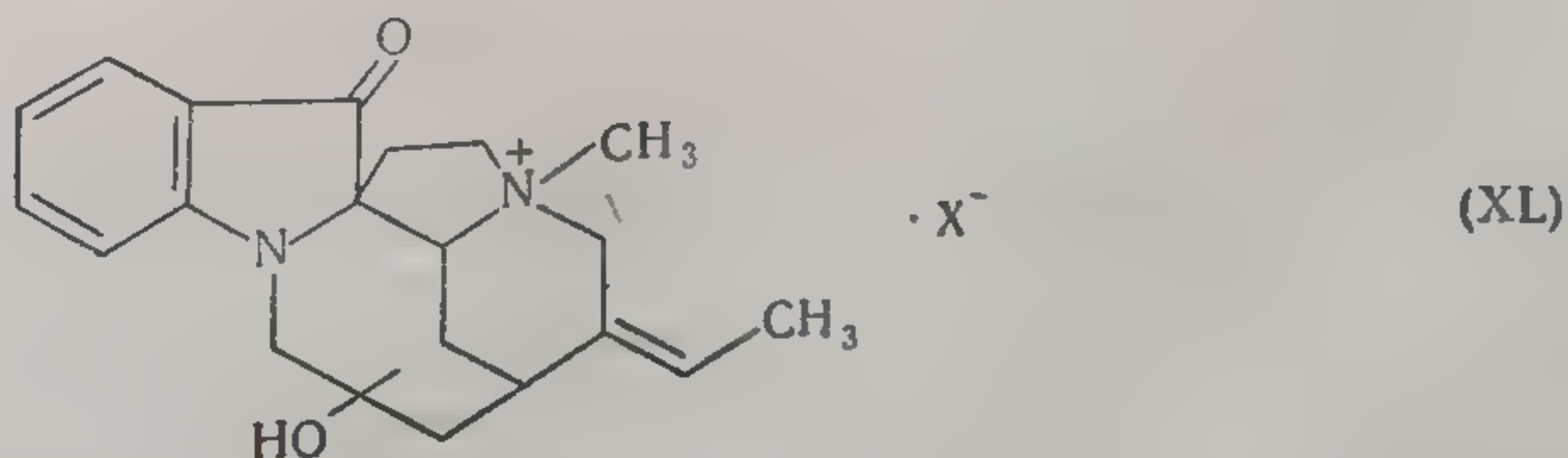
Cum Brown и Fraser (1869) отметили, что четвертичная соль — сульфат метилстрихнина обладает выраженными курареподобными свойствами. Аналогичное заключение было сделано и рядом других авторов (Bovet, Bovet-Nitti, 1948b).

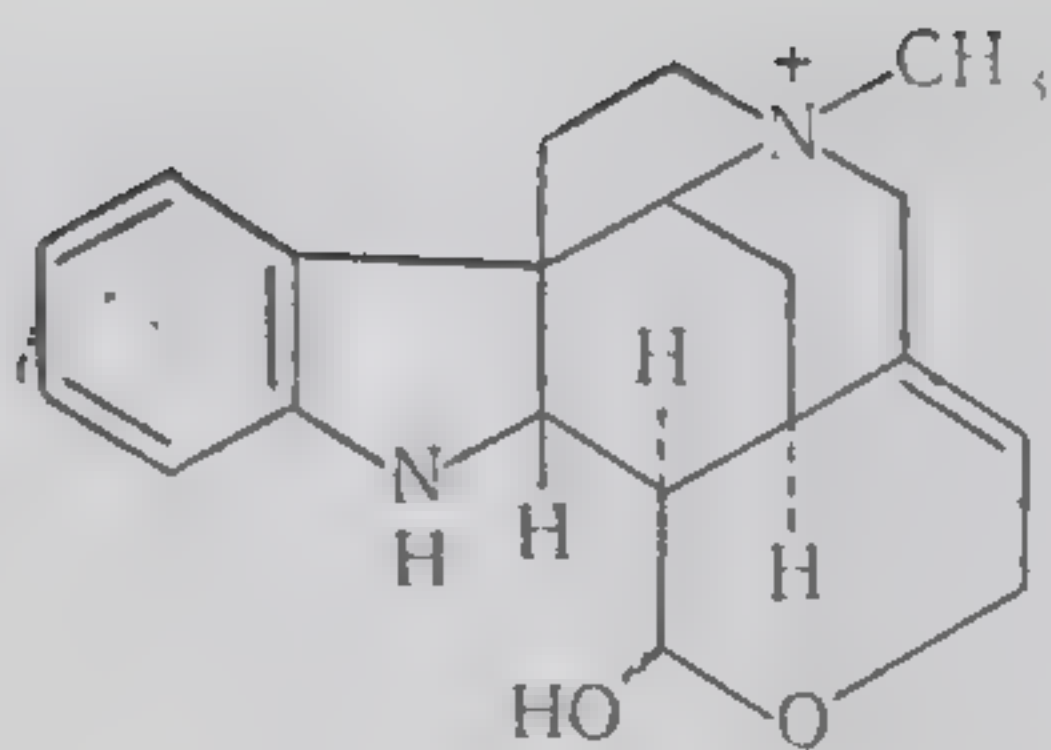
Cowan и Ing (1934) показали, что йодметилат стрихниния на портняжной мышце лягушки по активности незначительно превосходит курарин. Диафрагма крысы менее чувствительна к действию солей метилстрихниния, чем портняжная мышца лягушки. Йодэтилат стрихниния в 2 раза уступает йодметилату (Ing, Wright, 1933).

Отчетливой курареподобной активностью обладают четвертичные производные β - и γ -карболинов (Boekelheide, Ainsworth, 1950). Самые эффективные соединения (XXXVIII, XXXIX) в опытах на лягушках уступают d-тубокурарин-хлориду примерно в 5 раз.



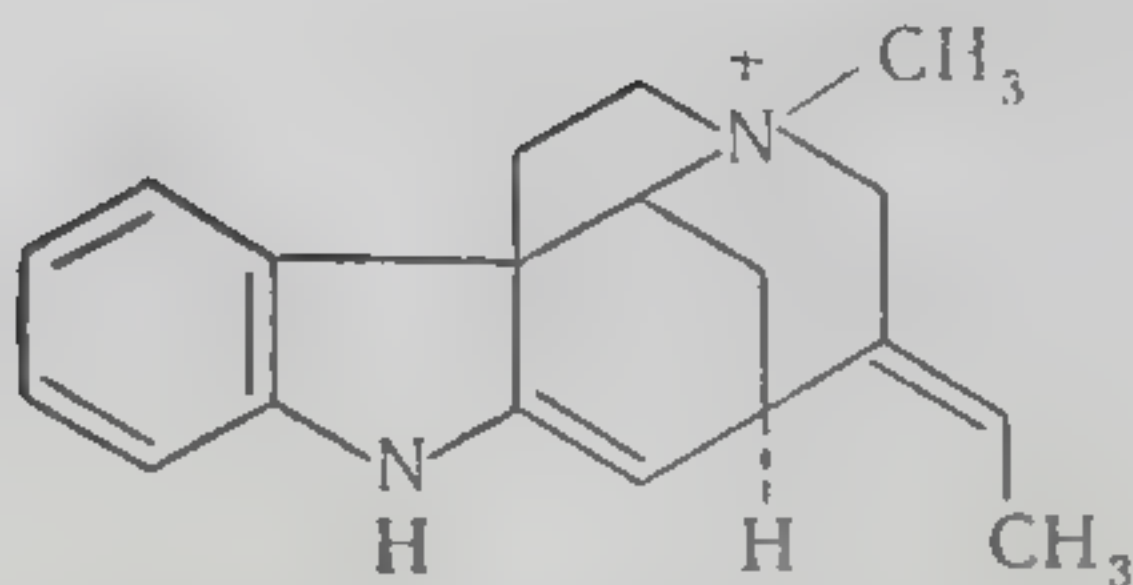
Из моно-четвертичных алкалоидов кураре С-мавакурин оказался неэффективным в опытах на лягушках (Wieland, Merz, 1952). С-флуорокурин (XL) (Kerble, Schmid, Waser a. Karrer, 1953), гемитоксиферин I (XLI) (Asmis, Waser, Schmid, Karrer, 1955) и С-флуорокурарин (XLII) (Kerble, Schmid, Waser a. Karrer, 1953) вызывают симптом склонения головы у мышей соответственно в дозах 4,4; 1,14 и 1,8 мг/кг.





$\cdot X^-$

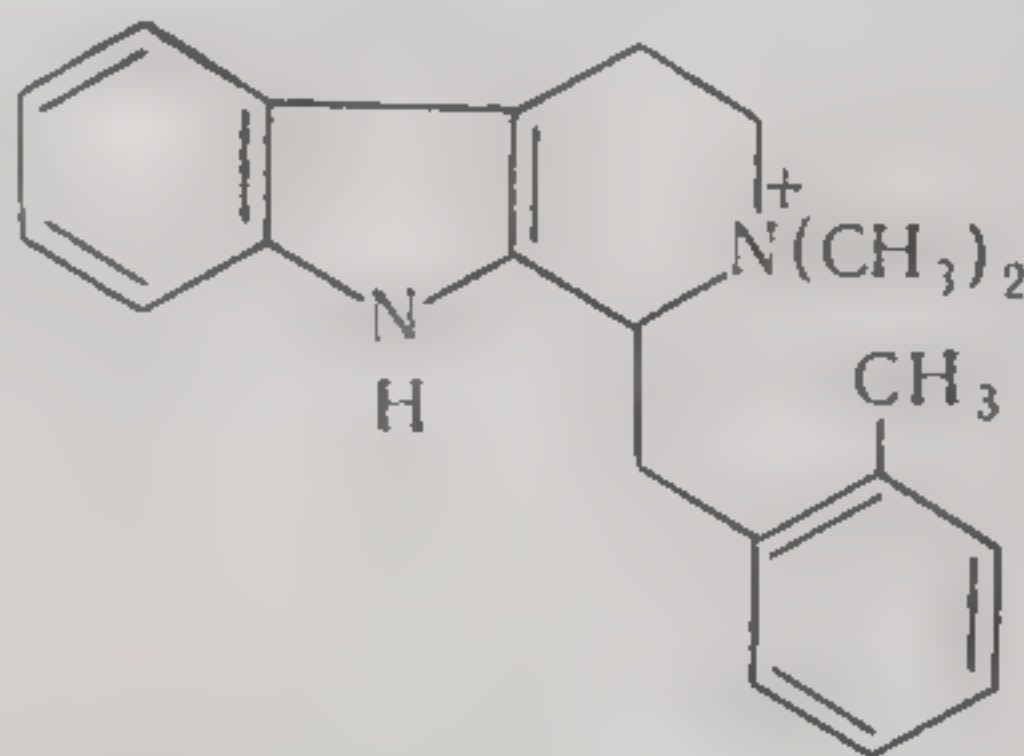
(XLI)



$\cdot X^-$

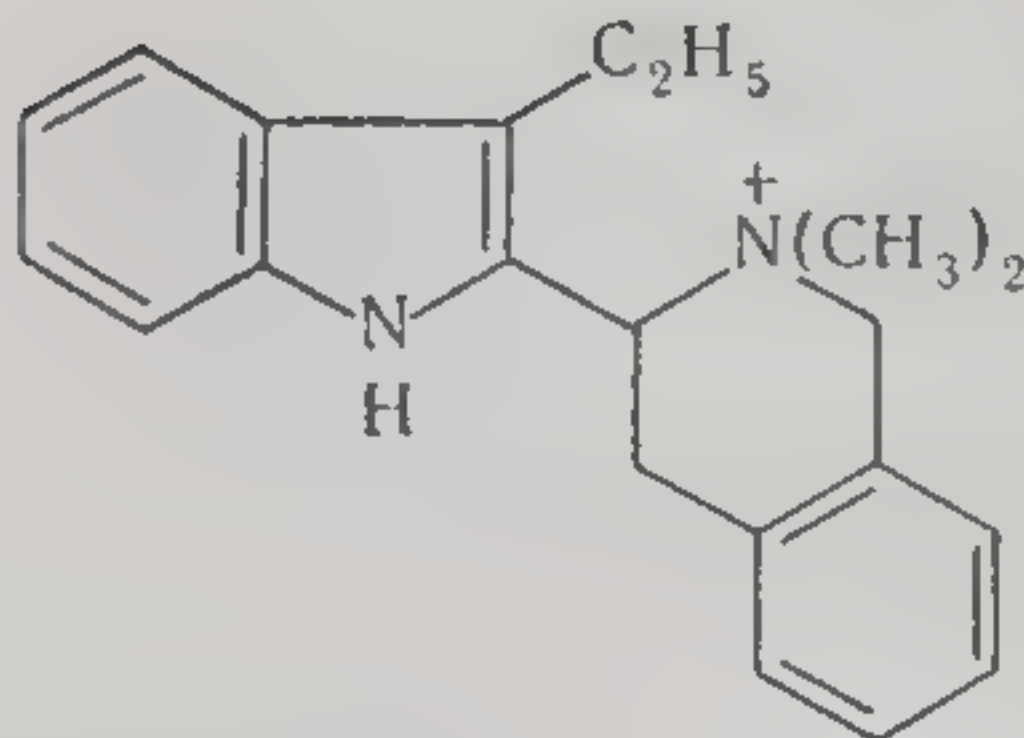
(XLII)

Менее активны производные побиррина (XLIII и XLIV). Они вызывают паралич у лягушек в дозах 30 и 19 мг/кг соответственно.



$\cdot X^-$

(XLIII)



$\cdot X^-$

(XLIV)

Таким образом, курареподобными свойствами обладают многие моно-четвертичные аммониевые соединения. В большинстве случаев по активности они существенно уступают бис-четвертичным солям. Тем не менее отдельные моно-четвертичные соли достаточно эффективны. Как правило, вещества этой группы отличаются непродолжительным блокирующим влиянием на нервно-мышечную передачу. Кратковременность их дейст-

вия обусловлена тем, что такие соединения взаимодействуют с холинорецепторами мышц, по-видимому, только за счет одной катионной группы. Поэтому прочность их фиксации на холинорецепторах меньше, чем у бис-четвертичных аммониевых соединений.

К сожалению, данные о веществах этой группы во многих случаях носят весьма предварительный характер и часто ограничиваются лишь оценкой курареподобной активности веществ. Все это объясняет не-достаточность сведений (в том числе и в таблицах), приведенных в настоя-щем разделе.

С практической точки зрения моно-четвертичные аммониевые соли, по-видимому, интересны главным образом в качестве коротко действующ-щих миорелаксантов. Однако значительное число наиболее эффективных соединений этого ряда вызывает деполяризационный блок. Такие вещества для клинического применения мало перспективны, так как конкурировать им с дитилином трудно. Как известно, дитилин удовлетворяет анестезиологов многими своими качествами: скоростью наступления нервно-мышечного блока, активностью, продолжительностью действия, хорошей управляемостью эффектом и т. д. Однако дитилин, являющийся деполяризующим миорелаксантом, не имеет антагонистов и вызывает значительные нарушения в обмене электролитов. Последним объясняется необходимость изыскания кратковременно действующих препаратов с недеполяризующим типом действия. В этом отношении поиски в ряду моно-четвертичных аммониевых соединений, несомненно, заслуживают внимания.

Бис-четвертичные аммониевые соединения

Систематизация бис-ониевых соединений в данном случае основана на характере той части молекулы, которая разделяет катионные центры. Исходя из этого принципа, рассматривают следующие основные группы курареподобных средств:

- 1) производные алифатического ряда (полиметиленовые соединения, простые эфиры, сложные эфиры, производные карбаминовых кислот, амиды дикарбоновых кислот);
- 2) алициклические производные;
- 3) производные ароматического ряда;
- 4) гетероциклические производные.

1. Производные алифатического ряда

Полиметиленовые соединения

Соединения этого ряда привлекли большое внимание после исследований, выполненных Paton и Zaimis (1948, 1949, 1952), которые изучили серию полиметиленовых бис-триметиламмониевых солей (от диметиленового до тридекаметиленового производных). Независимо от Paton и Zaimis аналогичная группа веществ была синтезирована и изучена фармакологически Barlow и Ing (1948a, b). Одновременно последние осуществили синтез дибромидов бис-триэтиламмония, бис-стрихниния, бис-хинолина и бис-фенилдиметиламмония, имея в виду изучить главным образом их курареподобную активность.

Особенно подробно метониевая серия (XLV) была изучена Paton и Zaimis (1949) (табл. 11). В опытах на кошках и кроликах ими было установлено, что наиболее выраженные курареподобные свойства имеет декаметиленовое соединение, получившее название декаметония (XLV; $n=10$).



При уменьшении числа метиленовых групп активность веществ прогрессивно снижается. Ди-, три-, тетра-, пента- и гексаметониевые производные практически не влияют на нервно-мышечную передачу. Увеличение числа метиленовых групп до 11—13 также уменьшает курареподобные свойства. Вместе с тем при $n=18$ эффективность вновь нарастает. Так, по симптому склонения головы у кроликов это вещество приближается к декаметонию, а по действию на мышей и крыс превосходит его.

Несколько иные зависимости были отмечены для этой серии в опытах на френико-диафрагмальном препарате крысы. Barlow и Ing (1948a, b) для бис-триметиламмониевых солей отметили, что при $n=2$ вещество примерно в 2 раза активнее тетраметиламмония йодида (ТМА). При $n=3, 4$ и 5 эффективность резко падает. Увеличение n с 7 до 9 приводит к появлению выраженных курареподобных свойств. Если при $n=7$ вещество было в 6—7 раз менее активно, чем ТМА, то при $n=9$ оно в 5—6 раз превосходило последний. Бис-триметиламмониевые соли с $n=9, 10, 11$ и 12 примерно изоэффективны. При $n=13$ активность несколько снижается.

В ряду бис-триэтиламмониевых соединений было показано, что на френико-диафрагмальном препарате курареподобные свойства выражены тем больше, чем выше значение n . При $n=13$ активность примерно в 100 раз превышает таковую у соединения с $n=4$ и несколько выше, чем при $n=9$. По симптому склонения головы у кроликов вещество с $n=13$ менее эффективно, чем соединение с $n=9$, и примерно соответствует $2/5$ активности d-тубокурарин-хлорида.

Курареподобная активность полиметиленовых бис-триметиламмониевых солей¹

ТАБЛИЦА 11

$$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-(\text{CH}_2)_n-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \cdot 2\text{X}^-$$

n	Угнетение на 95% передачи возбуждения на m. tibialis anterior кошки при раздражении седалищного нерва ²	Симптом склонения головы у кроликов (даны дозы в мг/кг \pm стандартная ошибка)	Опыты на мышцах		Опыты на крысах	
			ЛД ₅₀	ЭД ₅₀ ³	ЛД ₅₀	ЭД ₅₀ ³
2	—	>104	1 490	—	—	—
3	—	>40	738	559	—	—
4	—	≈ 161	246	—	—	—
5	>40	$81,1 \pm 11,9$	51,2	—	—	—
6	>40	$42,4 \pm 8,1$	54,8	—	—	—
7	1,9	$13,5 \pm 2,54$	23,8	—	96,3	—
8	0,16	$0,919 \pm 0,181$	3,37	2,43	61,3	—
9	0,036	$0,219 \pm 0,0187$	0,808	0,709	6,50	6,14
10	0,030	$0,15 \pm 0,0058$	0,838	0,691	—	—
11	0,060	$0,233 \pm 0,0121$	1,73	1,33	3,02	2,52
12	0,10	$0,526 \pm 0,0300$	4,39	—	—	—
18	1,5	$0,197 \pm 0,0260$	0,306	0,306	6,81	5,27
					0,623	—
d-Тубокурарин-хлорид	0,3	$0,22 \pm 0,0076$	0,167	0,120	0,0964	0,0766
Тетраметил-аммоний-йодид	5	—	—	—	3,56	—

¹ Вещества вводили внутривенно (дозы даны в мг/кг).

² Кошки были наркотизированы хлоралозой (80 мг/кг). Седалищный нерв раздражали супрамаксимальными стимулами (1 стимул в 10 секунд).

³ ЭД₅₀ определяли по симптому переворачивания.

Бис-триметиламмониевые производные в этом классе соединений значительно превосходят бис-триэтиламмониевые аналоги (Barlow, Ing, 1948a, b; Ginzell, Klupp, Werner, 1951, 1952; Barlow, Roberts, Reid, 1953; Thesleff, Unna, 1954).

У декаметония расстояние между четвертичными атомами азота примерно соответствует таковому у d-тубокурарин-хлорида. Однако это справедливо только в том случае, если учитывать число атомов, разделяющих катионные центры. Вместе с тем молекула декаметония настолько гибкая, что теоретически расстояние между четвертичными атомами азота может варьировать от 4,8 до 15,3 Å (Loewe, Harvey, 1952). Тем не менее, учитывая взаимное отталкивание одноименных зарядов, большинство

авторов считает, что в этом ряду соединений оптимальное для курареподобной активности расстояние между четвертичными атомами азота соответствует примерно 15 Å.

Декаметоний характеризуется выраженными курареподобными свойствами, превосходя в этом отношении d-тубокурарин-хлорид. Декаметоний вызывает симптом склонения головы у кроликов в дозе 70—150 $\mu\text{г/кг}$ и блокирует передачу возбуждения на *m. tibialis anterior* кошки в дозе 30 $\mu\text{г/кг}$.

По механизму действия декаметоний отличается от d-тубокурарин-хлорида. Сначала он вызывает стойкую деполяризацию субсинаптической мембраны (первая фаза), которая сменяется недеполяризационным блоком (вторая фаза действия). В первой фазе его антагонистами в эксперименте на животных являются пентаметоний и гексаметоний. d-Тубокурарин-хлорид и другие недеполяризующие миорелаксанты также являются антагонистами декаметония. Эфир несколько снижает активность последнего (более подробную характеристику деполяризующих средств см. в главе 4).

Thesleff и Unna (1954) продолжили исследования Paton и Zaimis, обратив особое внимание на механизм действия веществ в зависимости от длины цепи, разделяющей четвертичные атомы азота, и характера радикалов, связанных с ними (табл. 12, 13, 14). Все вещества, за исключением пента- и гексаметония, в опытах на курах вызывают контрактуру и одновременно уменьшают амплитуду мышечных сокращений. Тензилон и эзерин являются антагонистами соединений с $n=3-8$, но в меньшей степени, чем в отношении d-тубокурарин-хлорида. Вместе с тем для соединений с $n=2, 9$ и 10 антагонизма с тензилоном и эзерином отмечено не было. Гекса- и пентаметоний в опытах на курах характеризуются минимальной парализующей активностью (см. табл. 12). Увеличение или уменьшение значения n сопровождается увеличением активности. Наиболее выраженными парализующими свойствами обладает декаметоний. В экспериментах на мышах наиболее высокая активность была отмечена для бис-триметиламмониевых соединений типа XLV с $n=2$ и 9, наименьшая — для $n=3$.

Таким образом, пента- и гексаметоний действуют по типу d-тубокурарин-хлорида, препятствуя деполяризации, а декаметоний вызывает деполяризацию концевой пластинки (ранее это было показано Paton и Zaimis, 1949). Другие испытанные соединения по типу действия близки к декаметонию, но имеют некоторые отличия. Так, например, в опытах на курах антагонистом тетра-, гепта- и октаметония является тензилон.

Существенное значение для механизма действия курареподобных веществ имеют радикалы при четвертичных атомах азота. Так, в ряду полиметиленовых производных (см. табл. 13) при $n=7$ и 10 замещение метильных групп этильными не только снижало парализующую актив-

Значение расстояния между четвертичными атомами азота
для механизма действия веществ

ТАБЛИЦА 12

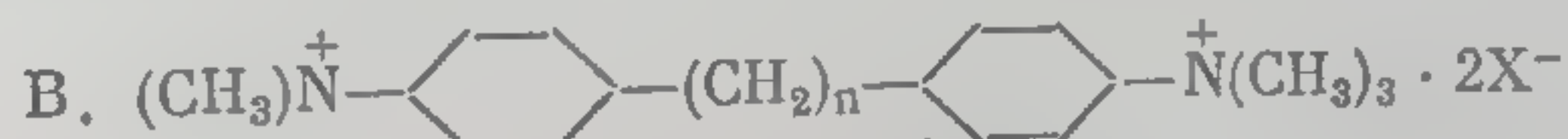
Механизм действия веществ									
n	X	Опыты на курах			Опыты на мышах				
		ПД ₅₀ , моль/кг ¹	контрак- тура, % ²	влияние тензило- на (200 мг/кг)	ПД ₅₀ ± стан- дартная ошибка, моль/кг ³	предварительное введение прозерина (мг/кг)			
						12,5	25,0	50,0	100,0



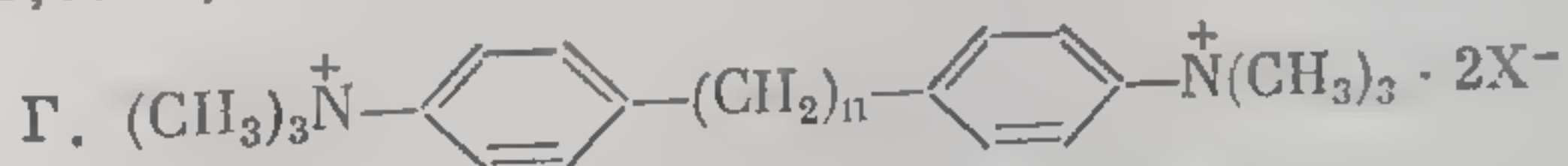
2	Br	1,18	44	O	0,88±0,02	A	A	C	C
3	Br	6,25	40	A	205,94±3,13	A	A	O	C
4	Br	6,58	50	A	89,22±2,10	A	A	O	C
5	Br	60,32	0	A	67,24±4,31	A	A	A	A
6	Br	60,76	0	A	58,01±4,01	A	A	A	A
7	Br	1,54	44	A	11,68±0,59	A	A	O	C
8	Br	0,25	41	A	2,95±0,12	A	A	C	C
9	Br	0,04	50	O	1,27±0,08	A	O	O	C
10	Br	0,01	42	O	1,43±0,03	A	A	O	C



1	Cl	90,72	0	A	100,16±7,80	A	A	A	A
2	Br	50,76	0	A	33,55±5,91	A	A	A	C
4	I	0,31	54	A	3,76±0,35	A	A	C	C



0	I	1,08	0	A	3,99±0,29	A	A	A	A
1	I	3,27	0	A	2,77±0,12	A	A	A	O
2	I	1,09	0	A	2,27±0,09	A	A	A	O



1	I	0,37	43	A	0,87±0,05				
2	I	0,64	30	A	2,38±0,16				
3	I	0,31	41	A	3,98±0,25				
d-Тубокура- рин-хлорид		0,29	0	A	0,13±0,02	A	A	A	A

¹ Определяли дозу, в которой вещества вызывают снижение амплитуды сокращений икроножной мышцы у кур на 50%. Периферический отрезок седалищного нерва раздражали супрамаксимальными прямоугольными стимулами с частотой 250 стимулов в секунду, продолжительностью по 0,2 мсек, каждые 10 сек.

² Определяли величину контрактуры в процентах при введении вещества в дозе, равной ПД₅₀. За 100% принимали контрактуру, наступающую при введении ацетилхолина в дозе 1 мг/кг.

³ Доза, в которой вещества вызывают боковое положение у 50% мышей.
Примечание. А — антагонизм, С — синергизм, О — отсутствие эффекта.

Значение радикалов при четвертичных атомах азота
для механизма действия веществ

ТАБЛИЦА 13

+NR	X	Опыты на курах			Опыты на мышах				
		ПД ₅₀ , моль/кг ¹	контрактура, % ²	влияние тензилонна (200 мкг/кг)	ПД ₅₀ ± стандартная ошибка, моль/кг ³	предварительное введение прозерина, мкг/кг			
						12,5	25,0	50,0	100,0

A. $\text{RN}^+(\text{CH}_2)_{10}\text{NR}^+ \cdot 2\text{X}^-$

NMe_3	Br	0,01	42	O	$1,43 \pm 0,03$	A	A	O	C
NMe_2 -Изопропил	I	0,08	41	A	$2,06 \pm 0,23$	A	O	C	C
N Бутил ₃	Br	0,54	0	A	$2,24 \pm 0,27$	C	C	C	C
N Пиридил	Br	0,20	38	A	$8,38 \pm 1,12$	C	C	C	C
NMe -Пирроли- дил	Br	0,03	44	A	$1,96 \pm 0,15$	A	C	C	C
NMe_2 -Бензил	Br	0,85	0	A	$7,14 \pm 0,83$	O	O	O	C
NMe_2 -Нитро- бензил	Br	0,21	0	A	$0,57 \pm 0,12$	A	A	A	A

B. $\text{RN}^+ - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NR}^+ \cdot 2\text{X}^-$

NMe_3	I	0,64	30	A	$2,38 \pm 0,16$	O	O	A	C
NMe_2 -Бензил	Br	2,27	0	A	$0,48 \pm 0,06$	A	A	A	C

B. $\text{RN}^+ - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NR}^+ \cdot 2\text{X}^-$

NMe_3	I	0,37	43	A	$0,87 \pm 0,05$	A	A	A	C
NMe_2 -Бензил	Br	0,72	0	A	$0,57 \pm 0,04$	A	A	A	A

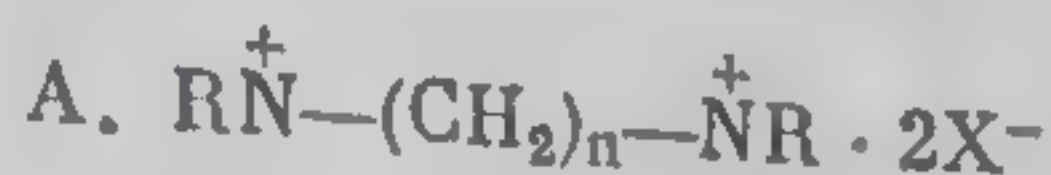
Примечание. См. сноски и примечание к табл. 12.

ность веществ, но и полностью лишило их способности вызывать контрактуру мышц у кур. Barlow и Zoller (1962) на m. breventer cervicis цыпленка также показали, что последовательное замещение у декаметония метильных групп этильными, а также замена одного метильного радикала

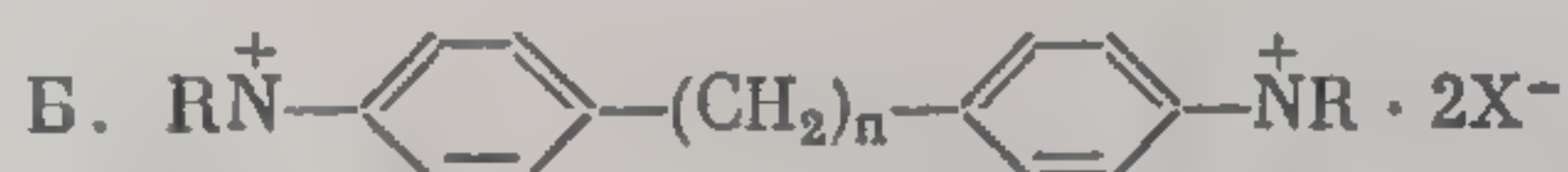
Значение характера цепи между четвертичными атомами азота
для механизма действия веществ

ТАБЛИЦА 14

Механизма действия веществ										
п	R	X	Опыты на курах			Опыты на мышах				
			ПД ₅₀ , μмоль/кг ¹	кон- трак- тура, % ²	влияние тензилон (200 μг/кг)	ПД ₅₀ ± стан- дартная ошибка, μмоль/кг ³	предварительное введение прозерина, μг/кг			
							12,5	25,0	50,0	100,0



5	Me ₃	Br	60,32	0	A	67,24 ± 4,31	A	A	A	A
5	Et ₃	Br	29,17	0	A	17,89 ± 0,60	O	A	A	A
6	Me ₃	Br	60,76	0	A	58,01 ± 4,01	A	A	A	A
6	Me ₂ Et	Br	15,13	0	A	34,10 ± 0,51	A	A	A	A
6	MeEt ₂	Br	21,29	0	A	24,64 ± 0,96	A	A	A	O
6	Et ₃	Br	5,61	0	A	6,75 ± 0,06	A	A	A	A
7	Me ₃	Br	1,54	44	A	11,68 ± 0,59	A	A	O	C
7	MeEt ₂	Br	10,88	0	A	13,13 ± 0,10	A	A	A	O
7	Et ₃	Br	6,30	0	A	8,57 ± 0,39	A	A	A	O
10	Me ₃	Br	0,01	42	O	1,43 ± 0,03	A	A	O	C
10	Me ₂ Et	Br	0,05	41	A	4,55 ± 0,20	—	—	—	—
10	MeEt ₂	Br	0,53	23	A	—	—	—	—	—
10	Et ₃	Br	0,94	4	A	—	—	—	—	—



2	Me ₃	I	0,64	30	A	2,38 ± 0,16	O	O	A	C
2	Me ₂ Et	I	2,12	0	A	1,78 ± 0,06	A	A	A	O



Me ₃	I	6,77	43	O	8,13 ± 1,12	A	A	A	C
Me ₂ Et	I	7,23	4	O	3,49 ± 0,46	A	A	A	C
MeEt ₂	I	7,04	0	A	2,47 ± 0,19	A	A	A	O
Et ₃	I	7,74	0	A	1,24 ± 0,29	A	A	A	A

Примечание. См. сноски и примечание к табл. 12.

на оксиэтильный и ацетоксиэтильный сопровождается значительным снижением деполяризующих свойств.

Исследуя полиметилеилен-бис[(оксиэтил) диметиламмониевые соли], Bowman и Hemsworth (1965) отметили, что декаметиленовое производное в дозе 5—10 мг/кг угнетает передачу возбуждения с седалищного нерва на переднюю большеберцовую мышцу у кошки. Сначала наблюдается очень непродолжительное увеличение мышечных сокращений, которое быстро сменяется их уменьшением. В первой фазе вещество дейст-

вует по типу деполяризующих средств. Затем начинается восстановление передачи, которое сменяется длительным вторичным блоком. Вторую фазу авторы объясняют угнетением синтеза ацетилхолина в пресинаптических окончаниях двигательных волокон. Если во время второй фазы ввести холин, нервно-мышечная передача восстанавливается.

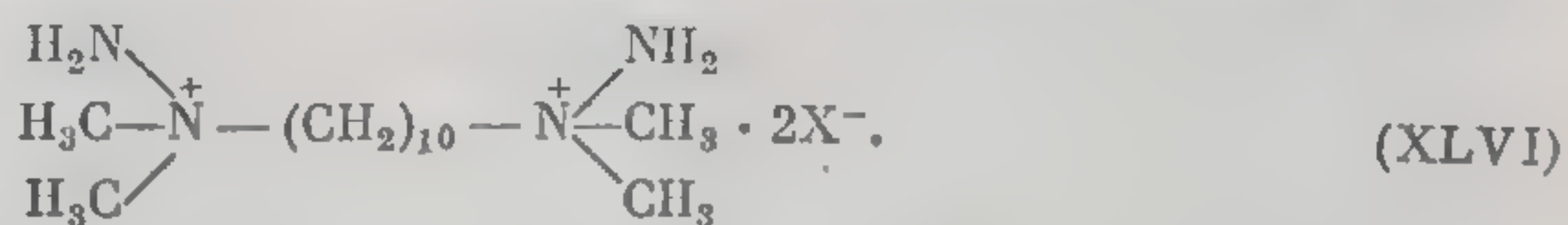
У пента- и гексаметония замена N-триметильных групп на N-триэтильные не влияла на характер действия веществ, но повышала их курареподобную активность.

По данным Thesleff и Unna (1954), замещение N-триметильных групп в молекуле декаметония N-трибутильными приводило к тому, что вещество теряло способность вызывать контрактуру. Для N-трибутильного производного примечательно то, что в опытах на мышах прозерин усиливал его действие, а в опытах на курах тензилон является антагонистом этого соединения (см. табл. 13).

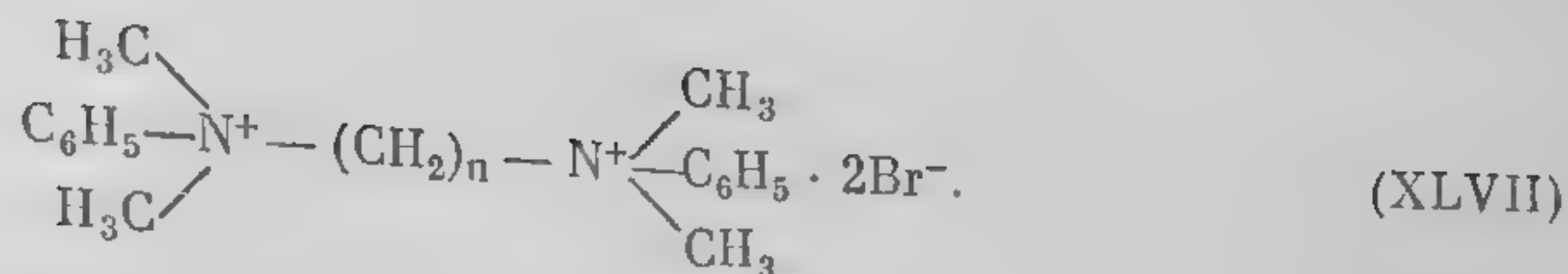
Rossum и Ariens (1959) отмечают, что механизм действия меняется при увеличении длины цепи одного из алкильных радикалов. Так, если у декаметония одну метильную группу у каждого из четвертичных атомов азота заменить на пропильные, вещество приобретает смешанный тип действия (конкурентно-деполяризующий). Введение гептильных радикалов приводит к образованию вещества с конкурентными свойствами.

При изучении ω -амино-полиметилентриметиламмониевых соединений с общей структурой $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2 \cdot \text{Br}^- \cdot \text{HBr}$ при $n=5, 6, 7, 10, 11, 12$ было показано, что вещества с $n=10, 11$ и 12 близки по механизму действия к декаметонию (Barlow, Blaschko, Nimms, Trendelenburg, 1955). На френико-диафрагмальном препарате вещества с $n=10, 11$ и 12 несколько превосходили декаметоний по активности, но уступали ему в опытах на икроножной мышце кошки. Продолжительность их эффекта невелика. Угнетение нервно-мышечной передачи быстро наступает и быстро проходит, что, по мнению авторов, связано с наличием аммоногруппы и менее прочной фиксацией этих веществ на холинорецепторах (по сравнению с декаметонием). При $n=5$ курареподобные свойства (так же как и ганглиолитические) практически отсутствуют.

При замене у декаметония одного метильного радикала на аминогруппу (XLVI) активность остается близкой к исходной (Hanna, Schueler, 1951).

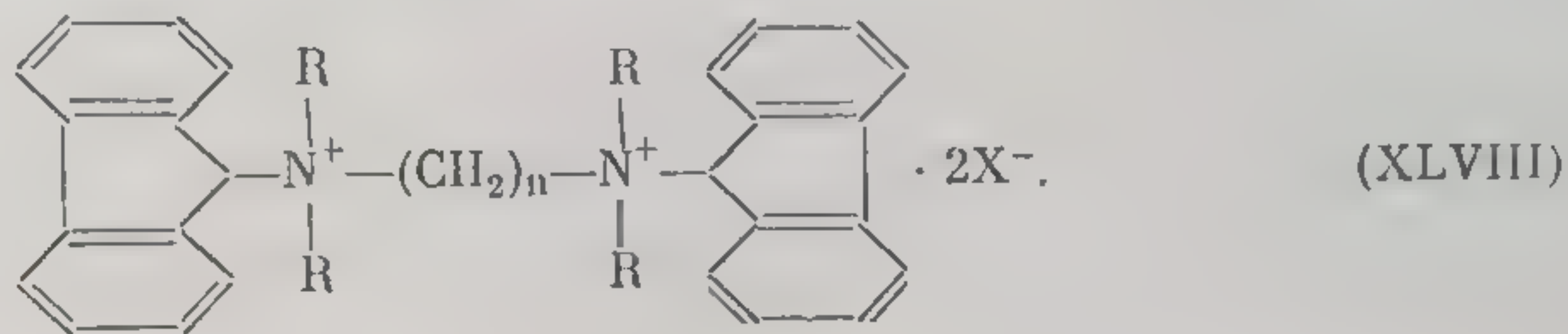


Бис-фенилдиметиламмониевые производные (XLVII) при $n=3$ и 5 обладают весьма умеренной способностью блокировать нервно-мышечные синапсы (Barlow, Ing, 1948b):



Замещение в молекуле декаметония одной N-метильной группы бензильным или нитробензильным радикалом сопровождается утратой деполаризующих свойств. Вещества перестают вызывать контрактуру мышц у кур (Thesleff, Unna, 1954). Randall (1952a) в опытах на кошках также отметил, что декаметилен-бис[диметиламино-пара-нитробензильное] производное действует по типу d-тубокурарин-хлорида. Вместе с тем изопропильная группа не оказывала влияния на механизм действия, но несколько пролонгировала парализующий эффект этого соединения (табл. 15).



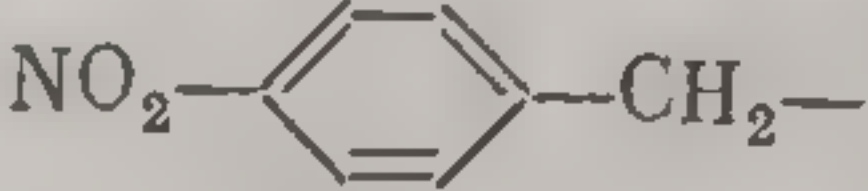


Интересна серия бис-флуоренильных производных (XLVIII) (Cavallito, Gray, Spinner, 1954; Macri, 1954):



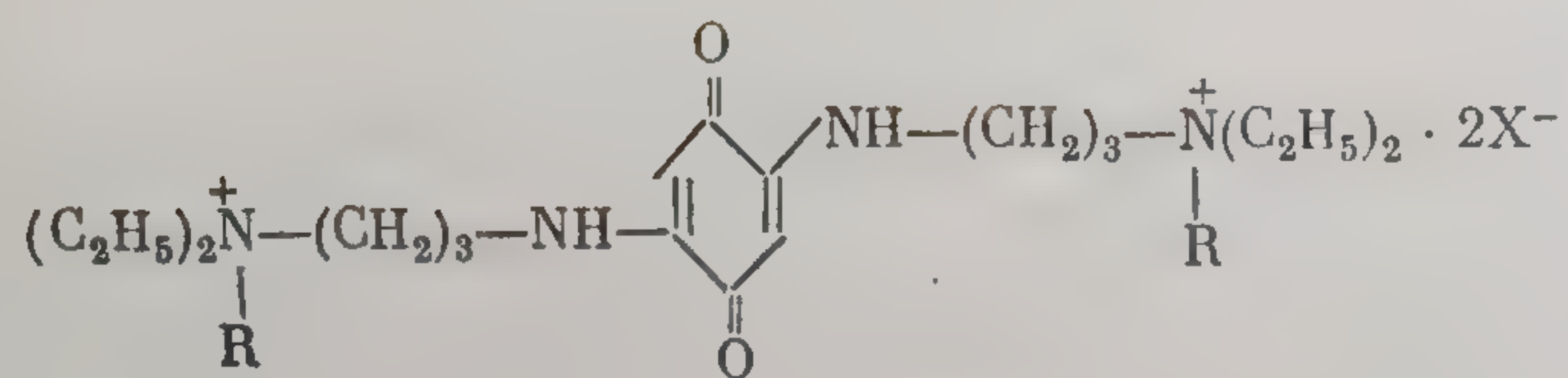
Оказалось, что наиболее эффективно вещество с шестичленной углеродной цепочкой между четвертичными атомами азота ($n=6$; $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$; $\text{X}=\text{Br}$). Оно вызывает симптом склопления головы у кроликов в дозе 0,09 мг/кг внутривенно. При замене R на CH_3 активность на собаках и кроликах не изменяется, а на мышах снижается, особенно при подкожном введении. Увеличение n до 10 при $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ сопровождается снижением курареподобной активности более чем в 2 раза (по симптому склопления головы у кроликов).

Соединение с $n=6$, $\text{R}=\text{CH}_3$ и $\text{X}=\text{Br}$ получило название гексафлуорений-бромид или милаксен. Этот препарат не вызывает курареподобного эффекта у ненаркотизированных людей. Он активен только на фоне действия некоторых наркотиков (циклопропана, эфира). Высказывается предположение, что милаксен, обладающий выраженной липофильностью, в значительном количестве фиксируется на неспецифических рецепторах. Если последние блокированы наркотиками, то курареподобный эффект милаксена проявляется в большей степени (Cavallito, Arrowood, O'Dell, 1956). Милаксен обладает выраженной антихолинэстеразной активностью. Это свойство и используется в основной в практической медицине. Так, например, милаксен иногда применяется для пролонгирования действия дитилина (Foldes, Hillmer, Molloy, Moute, 1960).

Полиметилен-бис-четвертичные аммониевые соли

$\begin{array}{c} R^1 \\ \diagup \\ R-N^+-(CH_2)_n-N^+ \\ \diagdown \\ R^1 \end{array} \cdot 2X^-$				Курареподобная активность							
Вещество (Ro 2-)	R	R ₂ ¹	n	угнетение нервно-мышечной передачи у кошек		опыты на мышах		симптом склонения головы у кроликов (ЭД ₅₀ в мг/кг внутривенно)	симптом склонения головы у обезьян (ЭД ₅₀ в мг/кг внутривенно)	Угнетение верхнего шейного ганглия кошки (относительная активность)	Угнетение передачи возбуждения с блуждающего нерва на сердце у наркотизированной собаки (относительная активность)
				относительная активность	эффективность в качестве антагониста	парализующее действие (ПД ₅₀ в мг/кг внутривенно)	ЛД ₅₀ в мг/кг внутривенно				
d-Тубокурарин-хлорид Декаметоний	CH ₃	(CH ₃) ₂	10	1	+	0,051(1)	0,097	0,17(1)	0,175(1)	1	1
			8	8	—	0,35(1/7)	0,63	0,148(1)		1/6	0
4161		(CH ₃) ₂	10	1/2	+		0,76	0,226(1/2)		1/4	
4501		(CH ₃) ₂	9	1	+	0,436(1/9)	0,60	0,192(1)	1,12(1/6)	1/4	1
4309		(CH ₃) ₂	8	2/3	+	0,152(1/3)	0,43	0,338(1/2)		1/30	1
4436		(CH ₃) ₂	6	1/4	+		1,87			1/50	
4465		(C ₂ H ₅) ₂	6	1	+	0,330(1/7)	0,80	0,265(1/2)		1/6	1

Бис-аммониевые производные пропиламино-бензохинонов



Майто-
лон

4395

4474

R:



1

—

0,254(1/5)

0,32

0,041(4)

0,103(2)

1/10

1/4

4

+

0,054(1)

0,114

0,064(3)

0,45(1/3)

1/3

1

4

+

0,044(1)

0,137

0,031(5)

0,204(1)



1/3

2

Бис-четвертичные аммониевые соли, содержащие эфирные и амидные связи



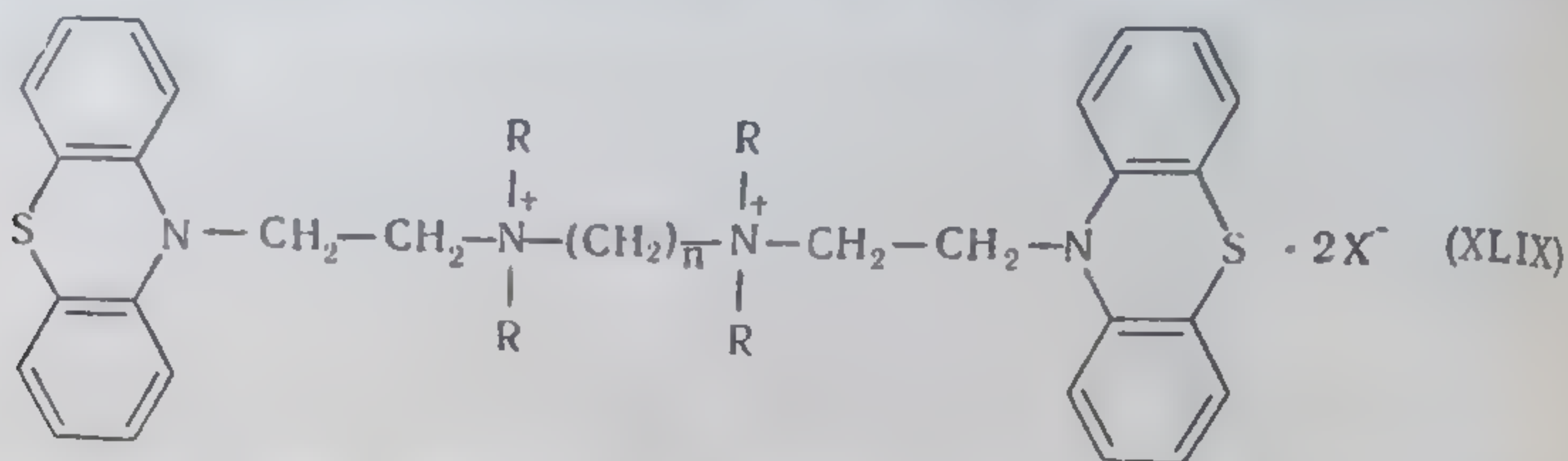
Вещество (Ro 2-)	$R = -CH_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - NO_2$	Курареподобная активность						Угнетение верхнего шейного ганглия кошки (относительная активность)	Угнетение передачи возбуждающей с блуждающего нерва на сердце у наркотизированной собаки (относительная активность)
		угнетение нервно-мышечной передачи у кошек		опыты на мышах		симптом склонения головы у кроликов (ЭД ₅₀ в мг/кг внутривенно)	симптом склонения головы у обезьян (ЭД ₅₀ в мг/кг внутривенно)		
		относительная активность	аффективность в качестве антагониста	парализующее действие (ПД ₅₀ в мг/кг внутривенно)	ЛД ₅₀ в мг/кг внутривенно				
4559	$\begin{array}{c} CH_2-CH_2-CONH-(CH_2)_2-\overset{+}{N}R(CH_3)_2 \\ \\ CH_2-CH_2-CONH-(CH_2)_2-\overset{+}{N}R(CH_3)_2 \end{array} \cdot 2Br^-$	1/4	+			2,8		1/15	1/5
4489	$\begin{array}{c} CONH-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}R(C_2H_5)_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ CONH-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}R(C_2H_5)_2 \end{array} \cdot 2Br^-$	2	+	0,26(1/5)	0,65	0,114(1)	0,61(1/3)	1/3	1
4557	$\begin{array}{c} CH_2-O-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}R(C_2H_5)_2 \\ \\ CH_2-O-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}R(C_2H_5)_2 \end{array} \cdot 2Br^-$	1	+	0,37(1/7)	0,72	0,189(1)	0,63(1/3)	1/4	1/8

Вещество (Ro 2-)	$R = -CH_2-$  $-NO_2$	Курареподобная активность								
		относительная активность	угнетение нервно-мышечной передачи у кошек	аффективность тензилон в качестве антагониста	опыты на мышцах	парализующее действие (ПД ₅₀ в мг/кг внутривенно)	ЛД ₅₀ в мг/кг внутривенно	симптом склонения головы у кроликов (ЭД ₅₀ в мг/кг внутривенно)	симптом склонения головы у обезьян (ЭД ₅₀ в мг/кг внутривенно)	Угнетение верхнего шейного ганглия кошки (относительная активность)
4559	$CH_2-CH_2-CONH-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_2 \cdot 2Br^-$ $CH_2-CH_2-CONH-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_2$	1/4	+				2,8		1/15	1/5
4489	$CONH-CH_2-CH_2-N^+(C_2H_5)_2$  $\cdot 2Br^-$ $CONH-CH_2-CH_2-N^+(C_2H_5)_2$	2	+		0,26(1/5)	0,65	0,114(1)	0,61(1/3)	1/3	1
4557	$CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-N^+(C_2H_5)_2 \cdot 2Br^-$ $CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-N^+(C_2H_5)_2$	1	+		0,37(1/7)	0,72	0,189(1)	0,63(1/3)	1/4	1/8

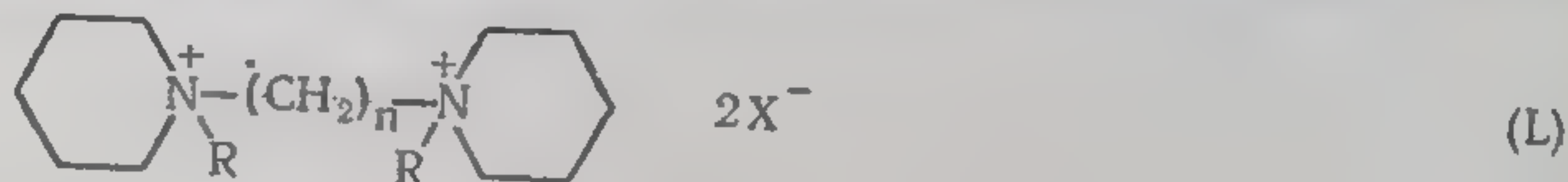
4556	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}\text{R}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}\text{R}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array} \cdot 2\text{Br}^-$	1	+	0,15(¹ / ₃)	0,21	0,067(3)		¹ / ₃	¹ / ₂
4644	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}\text{R}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}\text{R}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array} \cdot 2\text{Br}^-$	¹ / ₂	+	0,350(¹ / ₇)	0,67	0,261(¹ / ₂)		¹ / ₃	
4658	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}\text{R}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}\text{R}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array} \cdot 2\text{Br}^-$	4	+	0,024(2)	0,040	0,065(3)	0,30(¹ / ₂)	¹ / ₂	2

Примечание. Активность d-тубокурарин-хлорида принята за 1. В скобках указана относительная активность веществ по сравнению с d-тубокурарин-хлоридом.

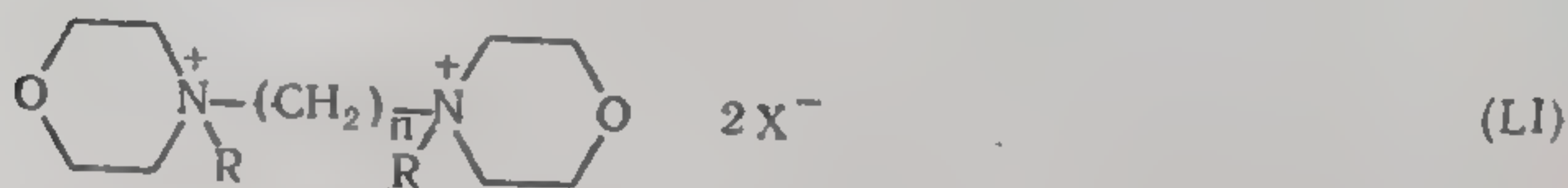
Бис-фенотиазинилэтильные производные (XLIX) оказывают незначительное влияние на нервно-мышечную передачу (Cavallito, Gray, Spinner, 1954):



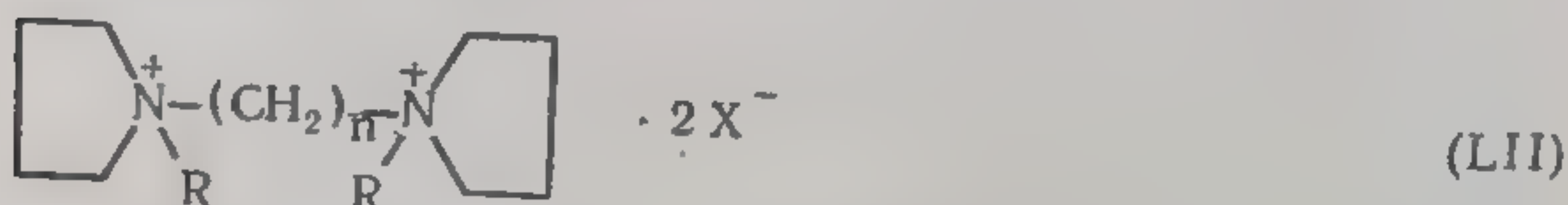
Значительное число изученных бис-четвертичных соединений содержит различные гетероциклы, в которые включен четвертичный атом азота. Так, Mason и Wien (1955) испытali ряд бис-пиперидиниевых (L), бис-морфолиниевых (LI) и бис-пирролидиниевых производных (LII):



$n = 3 - 7, 10$; $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{X} = \text{I}, \text{Br}$



$n = 4 - 10, 12$; $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{X} = \text{I}, \text{Br}$

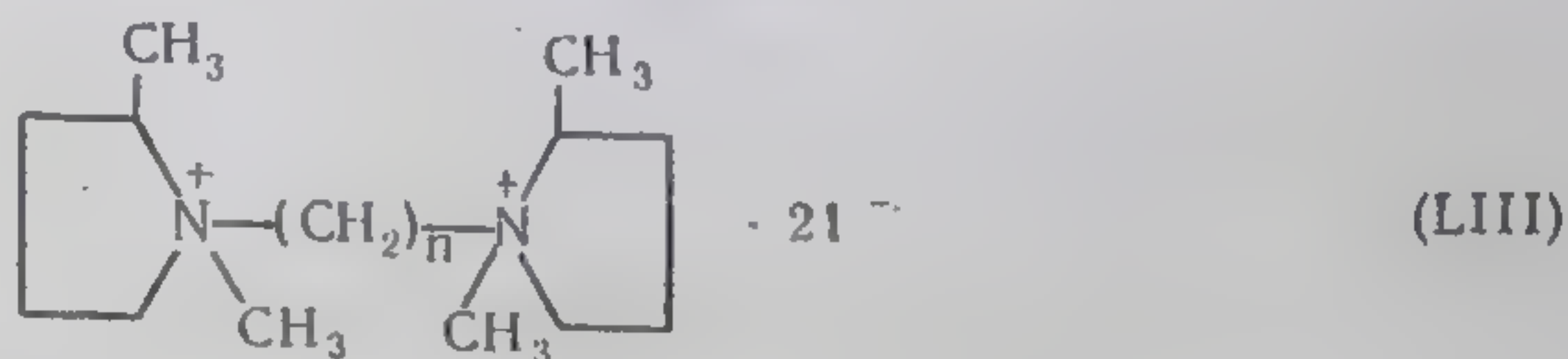


$n = 3 - 6, 10, 12$; $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{X} = \text{I}, \text{Br}$

Бис-пиперидиниевые и особенно бис-морфолиниевые соли обладают низкой курареподобной активностью. Так, при $n=10$ бис-морфолиниевое производное уступает d-тубокурарин-хлориду примерно в 20 раз, а бис-пиперидиниевое — в 5—6 раз (по влиянию на передачу возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у наркотизированных кошек). В этих же условиях эксперимента декаметил-бис-пирролидиниевое соединение оказалось эквивалентным d-тубокурарин-хлориду. Однако симптом склонения головы у кролика оно вызывало лишь в дозе $0,53 \pm 0,21$ мг/кг внутривенно. Бис-пирролидиниевая соль относится к веществам со смешанным типом действия, но больше напоминает декаметоний.

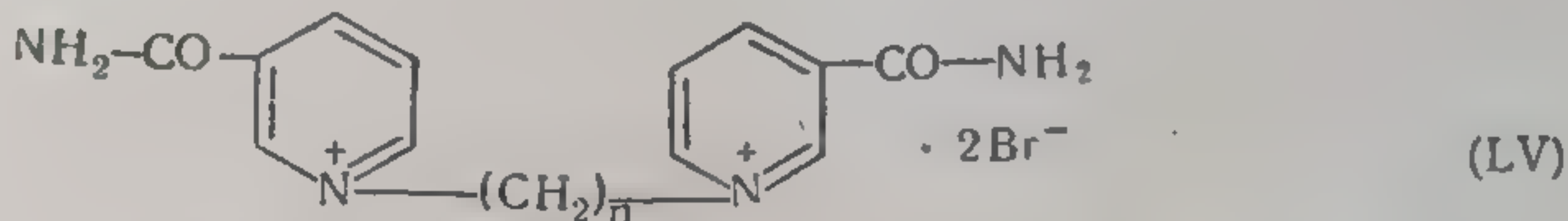
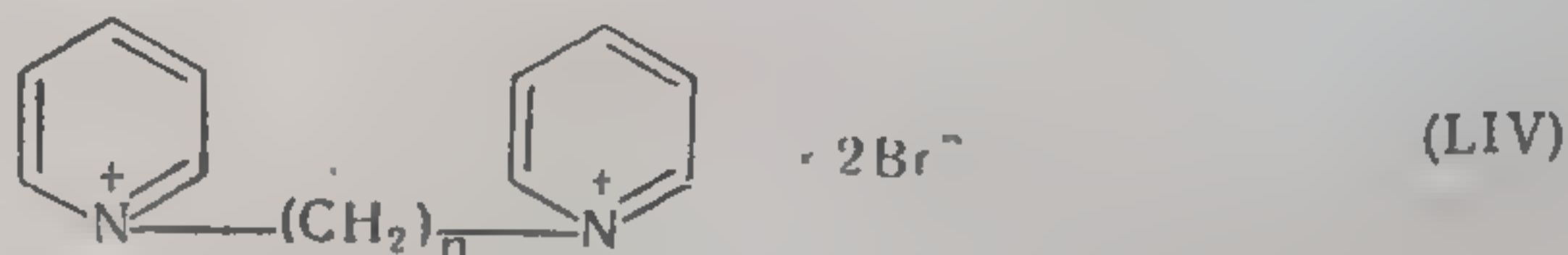
Кроме того, у этого соединения была отмечена антихолинэстеразная активность.

По данным И. В. Комиссарова (1959, 1960), в ряду производных полиметилеп-бис-(2-метилпирролидина-1) наиболее выраженными курареподобными свойствами обладает соединение с $n=9$. По активности оно значительно уступает d-тубокурарин-хлориду, вызывая симптом склонения головы у кроликов в дозе 1,15 мг/кг.



Collier и Taylor (1949) отмечают, что бис-пиридиновое соединение (LIV) с $n=10$ обладает маловыраженной курареподобной активностью. Оно вызывает симптом склонения головы в дозе 10 мг/кг внутривенно.

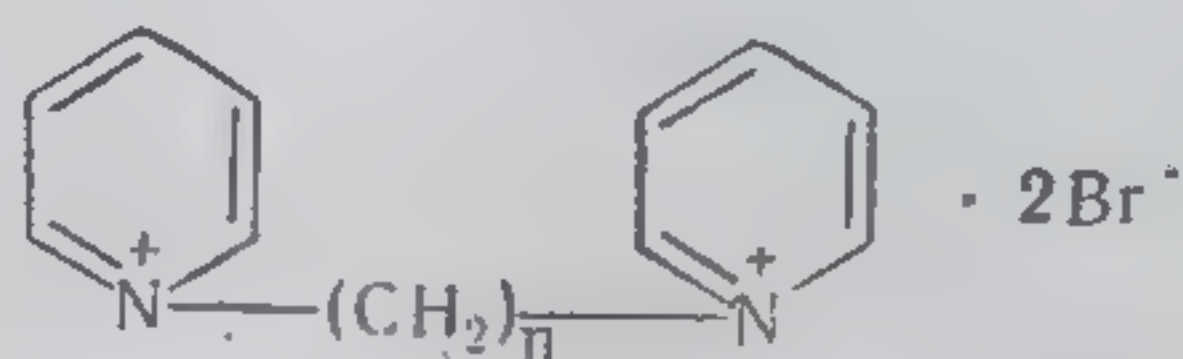
При изучении бис-четвертичных аммониевых производных пиридина (LIV) и амида никотиновой кислоты (LV) Hazard, Cheymol, Gautier, Corteggiani и Leroi (1952) основное внимание обратили на расстояние между четвертичными атомами азота:



Курареподобная активность всех этих соединений оказалась относительно мало выраженной (см. табл. 16 и 17). Она нарастала при увеличении n и была максимальной при $n=10$. Правда, в ряду производных амида никотиновой кислоты увеличение n не сопровождалось столь отчетливым повышением активности, как среди производных пиридина. Более того, соединение с $n=2$ (GL=202) в опытах на кроликах и мышах было более эффективным, чем соответствующие вещества с $n=3, 4$ и 5 (GL=203, 204, 205). Однако и в этой группе соединение с $n=10$ было самым активным. Такое различие в изменении курареподобных свойств при изменении n связано только с наличием ($-\text{CO}-\text{NH}_2$) групп. Они изменяют пространственную конфигурацию молекулы и, следовательно, условия взаимодействия вещества с холинорецепторами.

ТАБЛИЦА 16

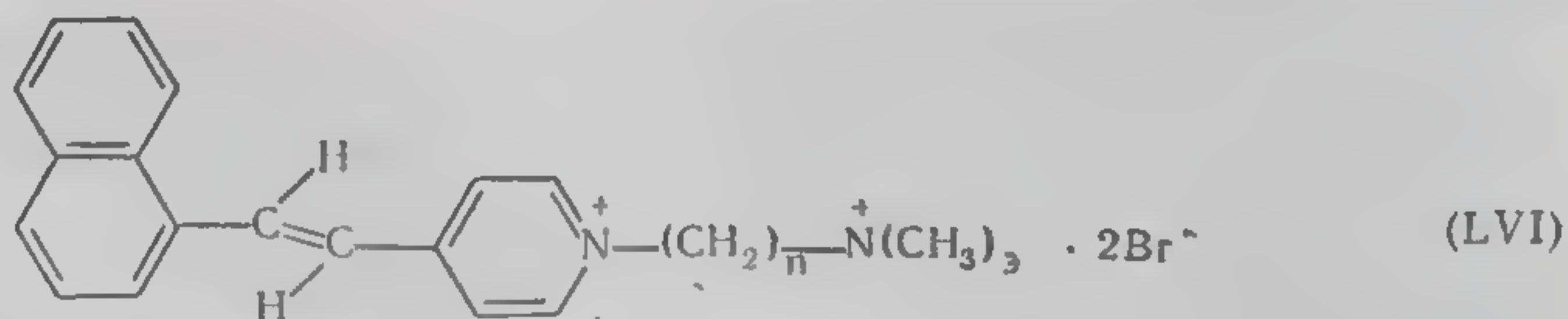
Курареподобная активность бис-четвертичных аммониевых производных пиридина



№ (GL)	n	Опыты на мышцах (ЛД ₅₀ в мг/кг при внутривенном введении)	Опыты на кроликах (дозы в мг/кг, внутривенно)			Опыты на лягушках		Опыты на фреенико-диафрагмальном препарате крысы (дозы в мг) ¹
			симп-том склонения головы	остановка дыхания	остановка сердца	симптом переворачивания (дозы в мг/кг)	антагонизм с ацетилхолином на прямой мышце живота (дозы в мкг)	
102	2	225	160	343	387	250	3 330	200
103	3	180	106	232	270	50	2 500	200
104	4	55	54	127	143	54	1 400	66
105	5	32	29	93	105	27	1 000	75
106	6	26	22,5	50	60	25	1 400	50
110	10	15	10,5	40	46	15	300	30—35
d-Тубокурарин-хлорид . . .		0,15	0,20	0,40	0,54	1,25	10	0,1

¹ Определяли дозу, в которой вещества вызывают эффект, равный действию d-тубокурарин-хлорида в дозах, указанных в соответствующих графах.

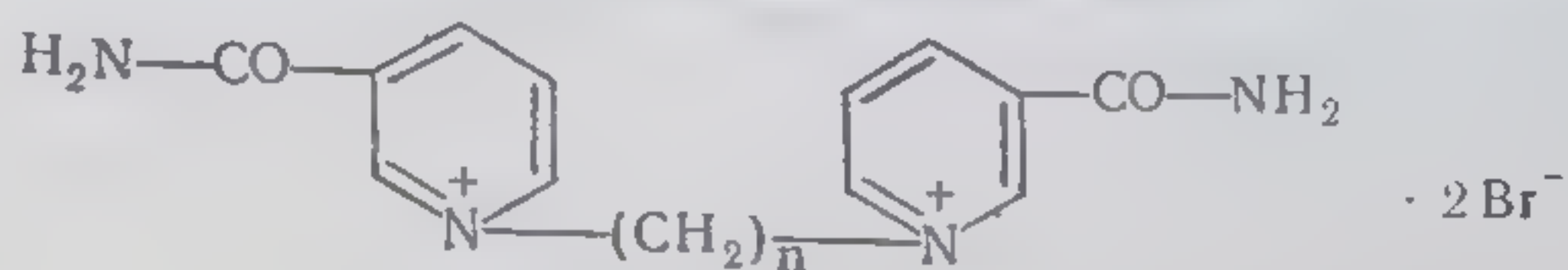
В работе Cavallito, Napoli и O'Dell (1964) было показано, что несимметричные соединения LVI с $n=3$ и 6 обладают высокой курареподобной активностью:



Так, соединение LVI при $n=3$ блокировало передачу возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошки в дозе 0,07—0,1 мг/кг, а при $n=6$ — в дозе 0,015 мг/кг внутривенно. Оба вещества при введении первоначально вызывают мышечные подергивания. Однако эдрофоний является их антагонистом. Авторы высказывают предполо-

Кулареподобная активность бис-четвертичных аммониевых производных амида никотиновой кислоты

ТАБЛИЦА 17

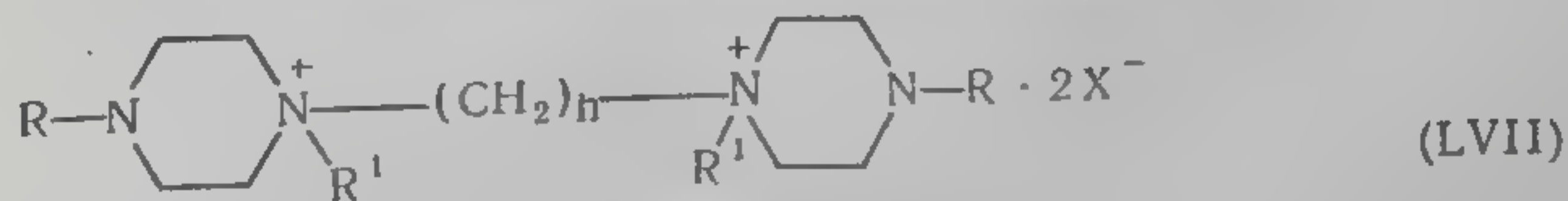


№ (GL)	n	Опыты на мышах (LD ₅₀ , мг/кг внутри- венно)	Опыты на кроликах (до- зы в мг/кг, внутривенно)			Опыты на лягушках		Опыты на френико-диа- фрагмальном препарате крысы (мг) ¹
			симптом склонения го- ловы	оста- новка дыха- ния	оста- новка сердца	симптом пе- реворачива- ния (дозы в мг/кг)	антагонизм с ацетилхо- лином на пря- мой мышце живота (мг) ¹	
202	2	200	116	217	296	45	800	300
203	3	250	448	1 000	1 210	80	100	160
204	4	260	130	307	355	70	3 000	300
205	5	180	121	280	340	85	12 000	160
206	6	80	78	198	240	70	3 000	100
210	10	12	8	16	19	20	250	5
d-Тубокура- рин-хлорид		0,15	0,20	0,40	0,54	1,25	10	0,1

¹ Определяли дозу, в которой вещества вызывают эффект, равный действию d-тубокурарин-хлорида в дозах, указанных в соответствующих графах.

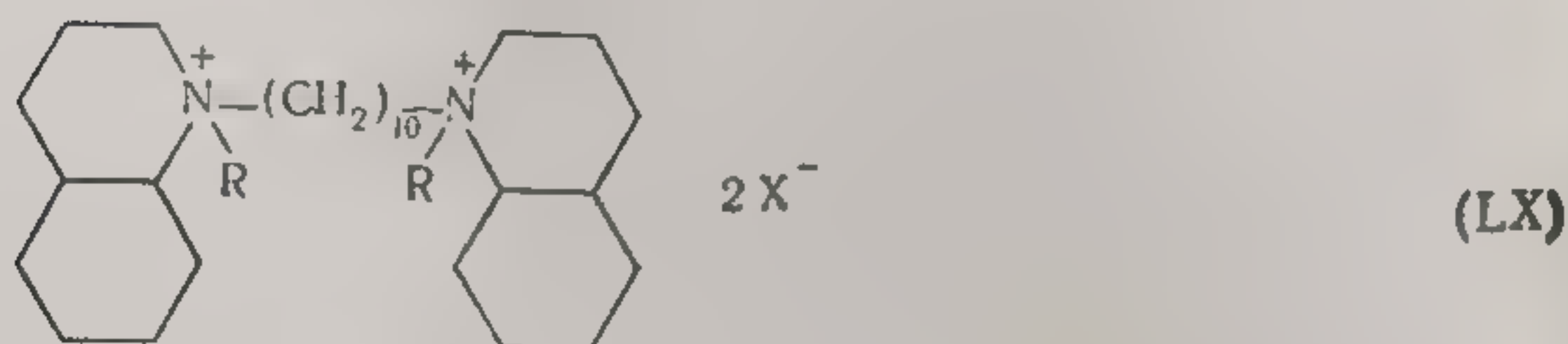
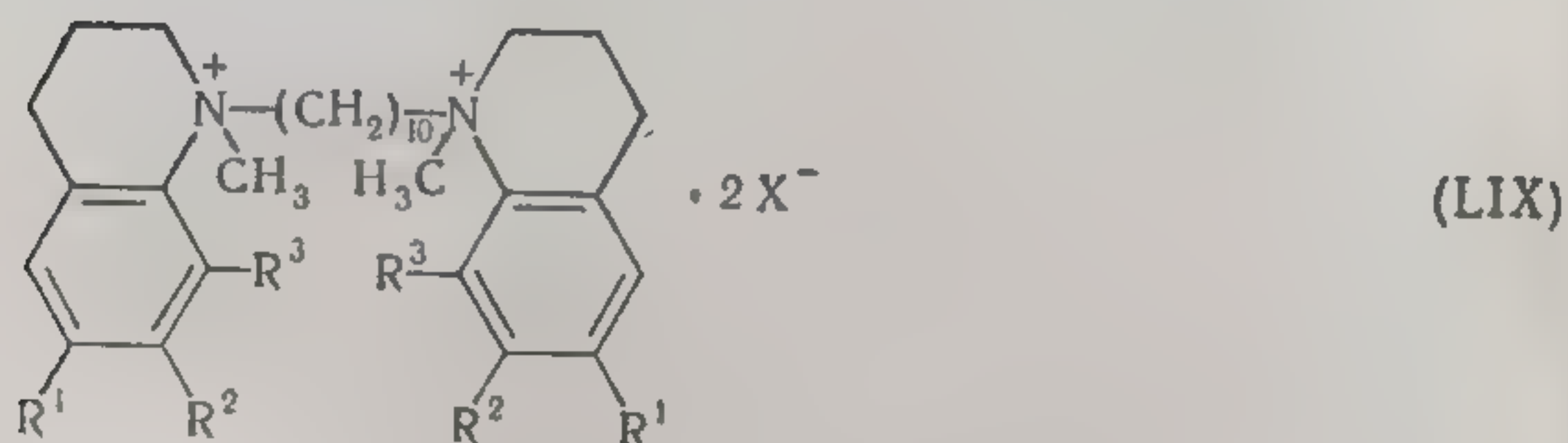
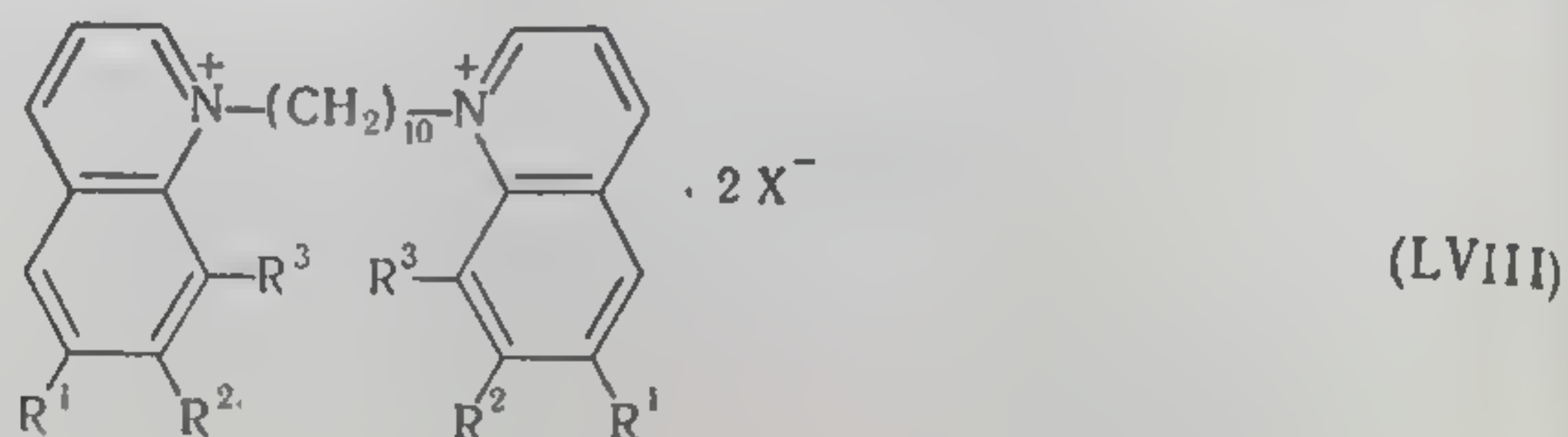
жение, что эти соединения сначала взаимодействуют с холинорецептором триметиламмониевой группой, затем фиксация вещества усиливается за счет электростатической связи четвертичного атома азота пиридиниевого цикла, а также ван-дер-ваальсовых сил благодаря наличию липофильной структуры.

У бис-пиперазиниевого производного (LVII) максимальная кулареподобная активность была отмечена для вещества с $n=16$, $R=R^1=\text{C}_2\text{H}_5$ и $X=\text{Br}$ (Boissier, Ratouis, Dumont, Pagny, 1960). Симптом склонения головы у кролика наступал при введении этого соединения в дозе 0,8—1,2 мг/кг. Действует оно по типу d-тубокурарин-хлорида.



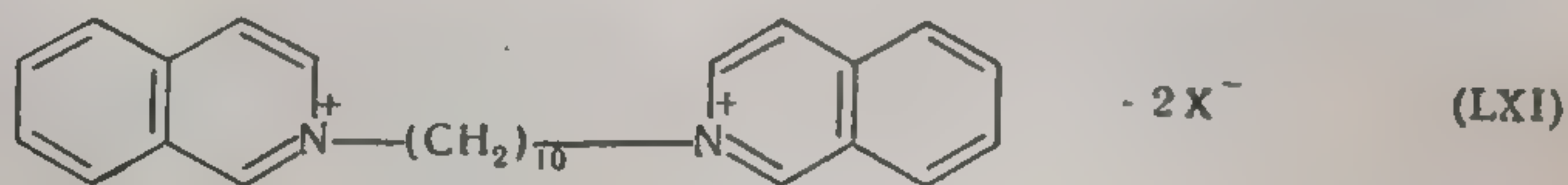
$n = 4, 6, 10, 16$, R и $R^1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$.

Мало выражены курареподобные свойства у декаметиленбисхинолиниевой соли (LVIII). Введение метоксильных радикалов и гидрирование циклов хинолина (LIX, LX) заметно усиливает угнетающее влияние веществ на нервно-мышечную передачу (табл. 18) (Collier, Taylor, 1949).



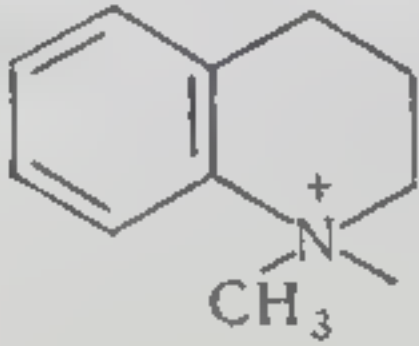
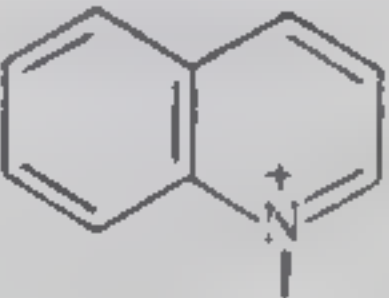
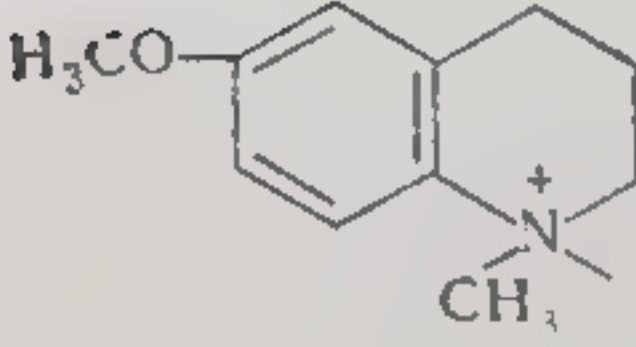
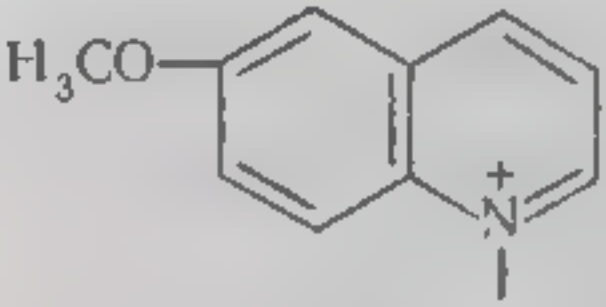
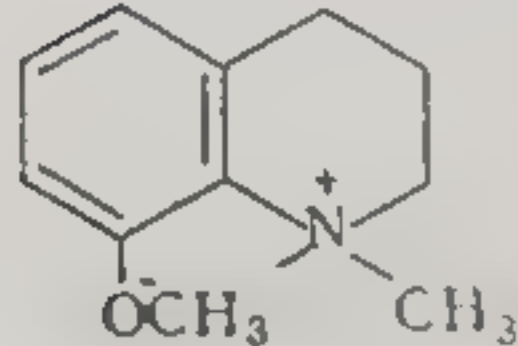
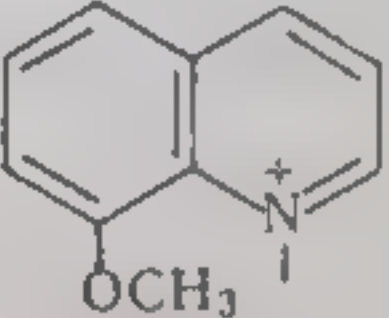
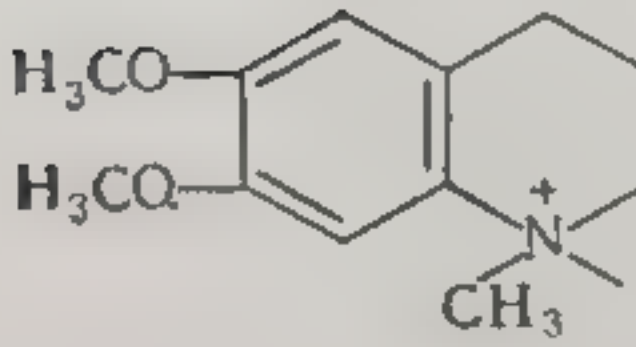
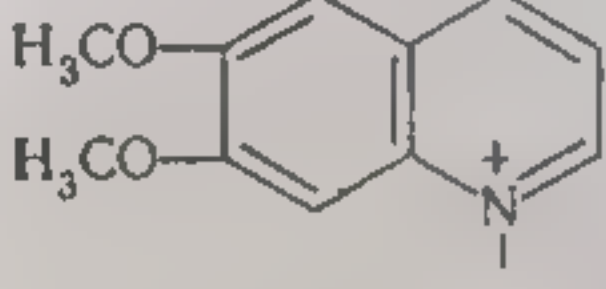
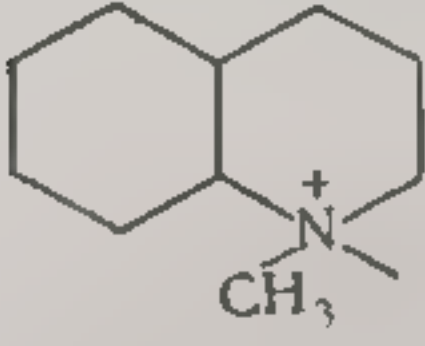
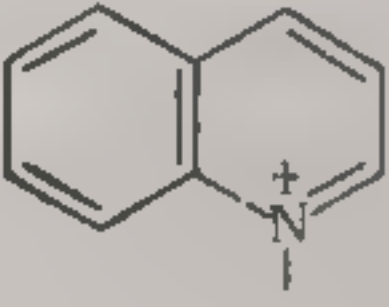
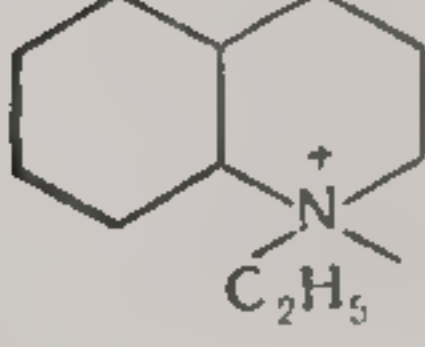
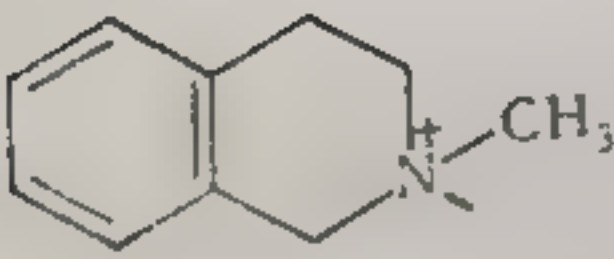
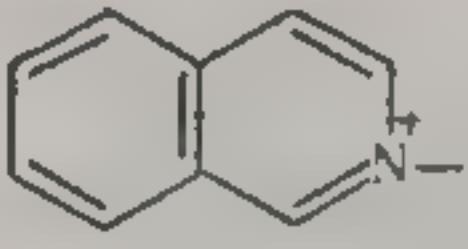
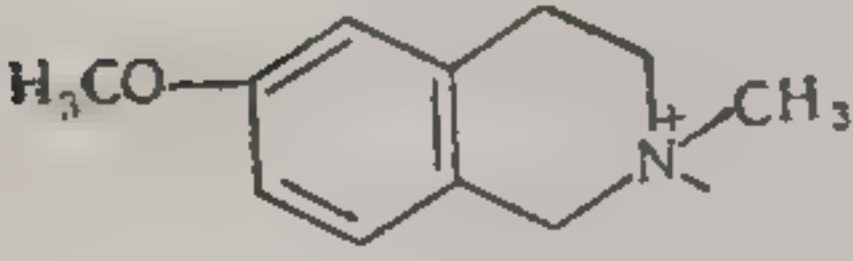
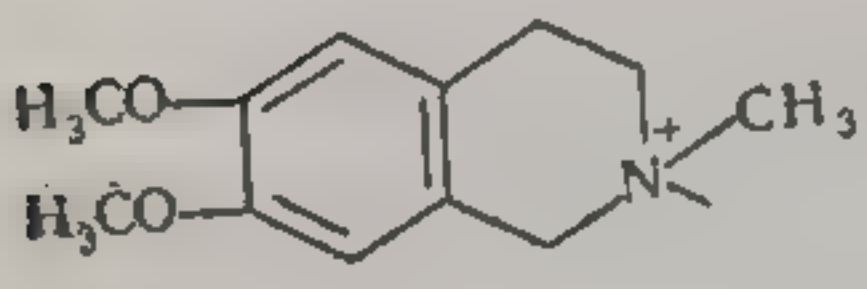
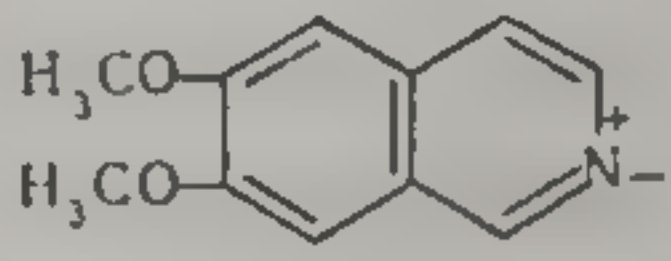
Так, например, соединение LVIII ($R^1=R^2=R^3=H$) вызывает симптом склонения головы у кролика в дозе 4,5 мг/кг, а при $R^1=R^2=CH_3O$ и $R^3=H$ — в дозе 0,15 мг/кг. Вещества LIX ($R^1=R^2=R^3=H$) и LX ($R=CH_3$; цис-изомер) оказывают аналогичный эффект соответственно в дозах 0,75 и 0,12 мг/кг (приведены средние эффективные дозы).

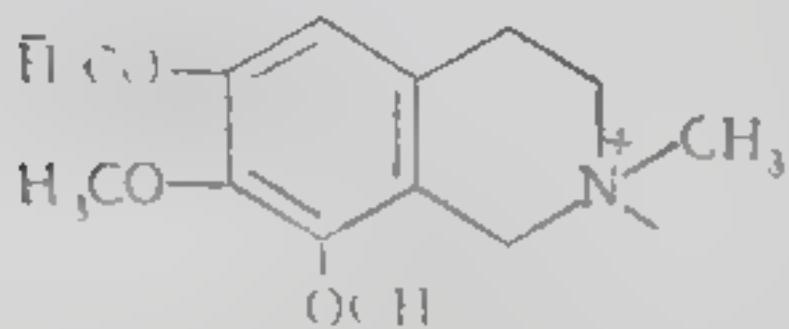
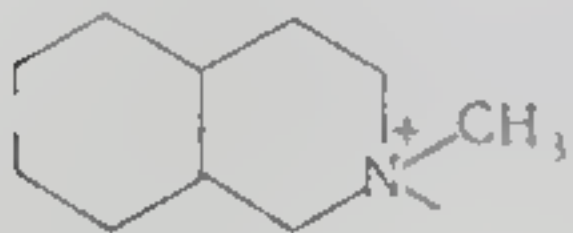
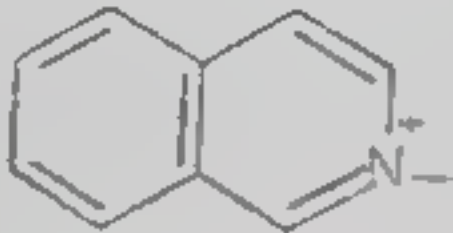
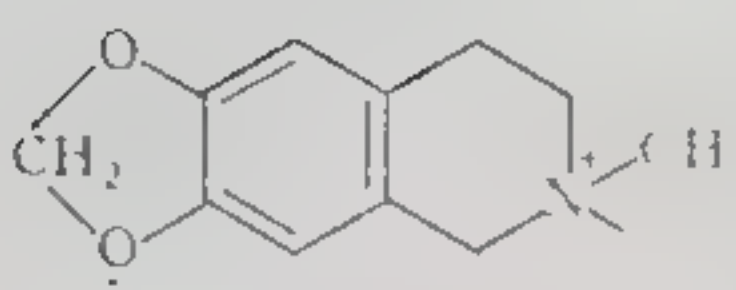
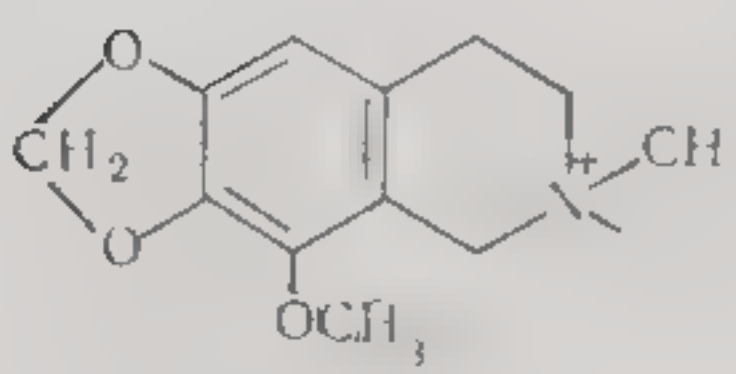
Аналогичные закономерности были отмечены теми же авторами для бис-изохинолиниевых соединений. Декаметиленизохинолиниевое производное (LXI) малоактивно. Гидрирование соединений и введение метоксильных радикалов (LXII) значительно усиливает курареподобные свойства:



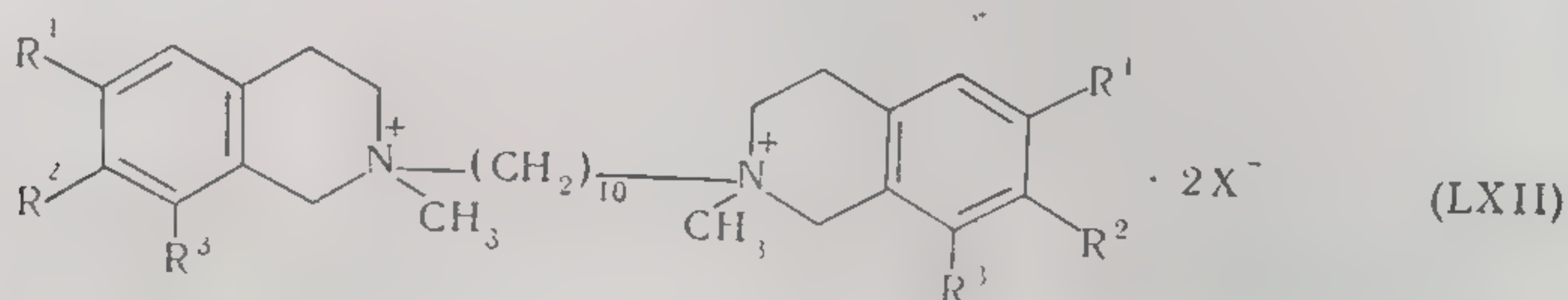
Кулареподобная активность производных хинолина и изохинолина¹
 $R^+ - (CH_2)_{10} - R^+ \cdot 2X^-$

ТАБЛИЦА 18

R ⁺	Минимальная доза, в которой вещества вызывают симптом склонения головы у кролика, мг/кг	R ⁺	Минимальная доза, в которой вещества вызывают симптом склонения головы у кролика, мг/кг
	0,75		4,5
	0,2		>4,0
	0,1		0,2
	0,08		0,15
	цис 0,12 транс 0,1		4,5
	транс 0,4		
	0,75		>4,0
	0,2		
	0,05		>1,10

R ⁺	Минимальная доза, в которой вещества вызывают симптом склонения головы у кролика, мг/кг	R ⁺	Минимальная доза, в которой вещества вызывают симптом склонения головы у кролика, мг/кг
	0,02		
	чис 0,5		>4,0
	0,25		
	0,12		

¹ По Taylor, 1951, 1952.

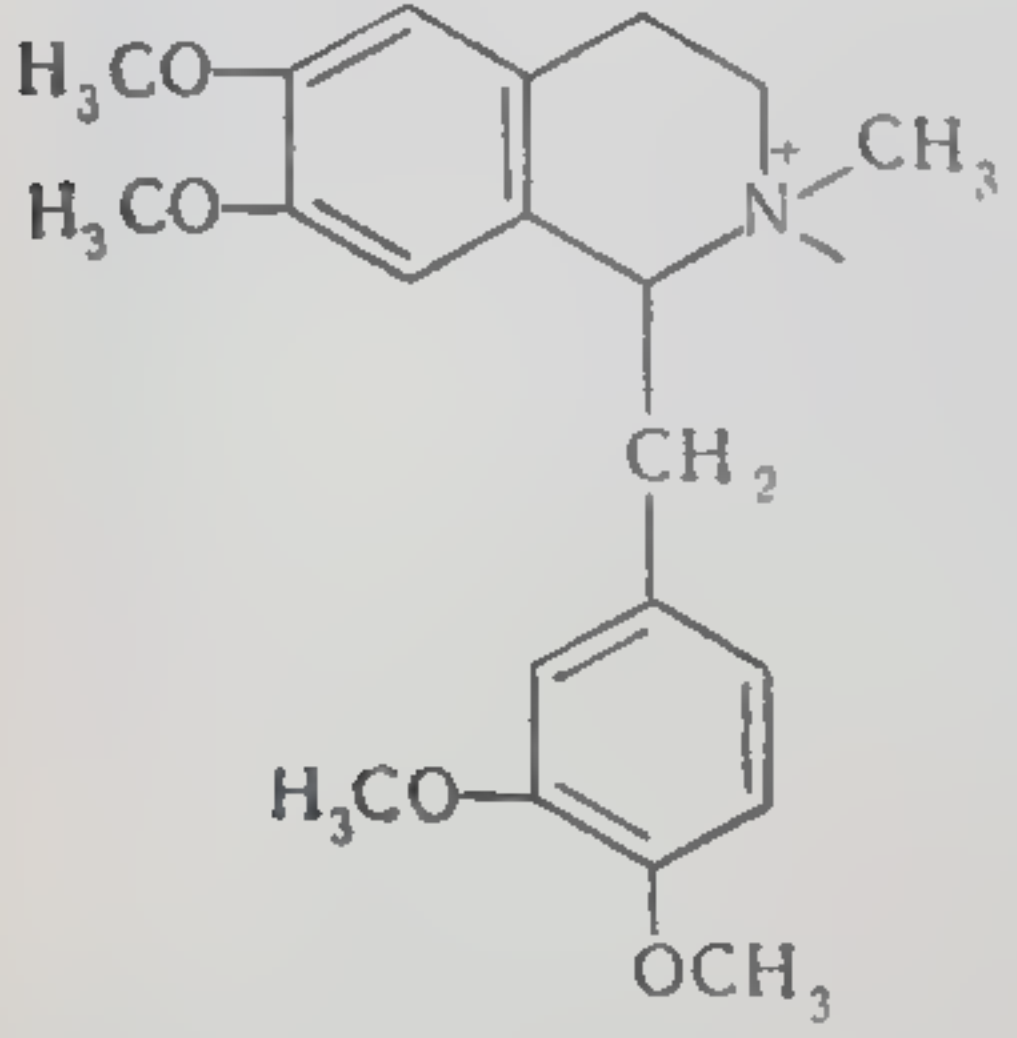


Для иллюстрации могут быть приведены следующие цифры. ЭД₅₀ по симптому склонения головы у кролика для соединения LXI соответствует 4 мг/кг, для LXII при R¹=R²=R³=H — 1,5 мг/кг, а при R¹=R²=R³=CH₃O—0,02 мг/кг. По механизму действия эта группа веществ аналогична d-тубокурарин-хлориду.

Весьма эффективные курареподобные средства были обнаружены в бис-лауданозиниевом ряду (Taylor, Collier, 1951; Collier, 1952; Collier, Masealey, 1952) (табл. 19). Одно из них, названное лаудолизинном (LXIII), было изучено подробно. В экспериментах на кошках и кроликах он оказался эффективнее d-тубокурарин-хлорида. Так, у кроликов

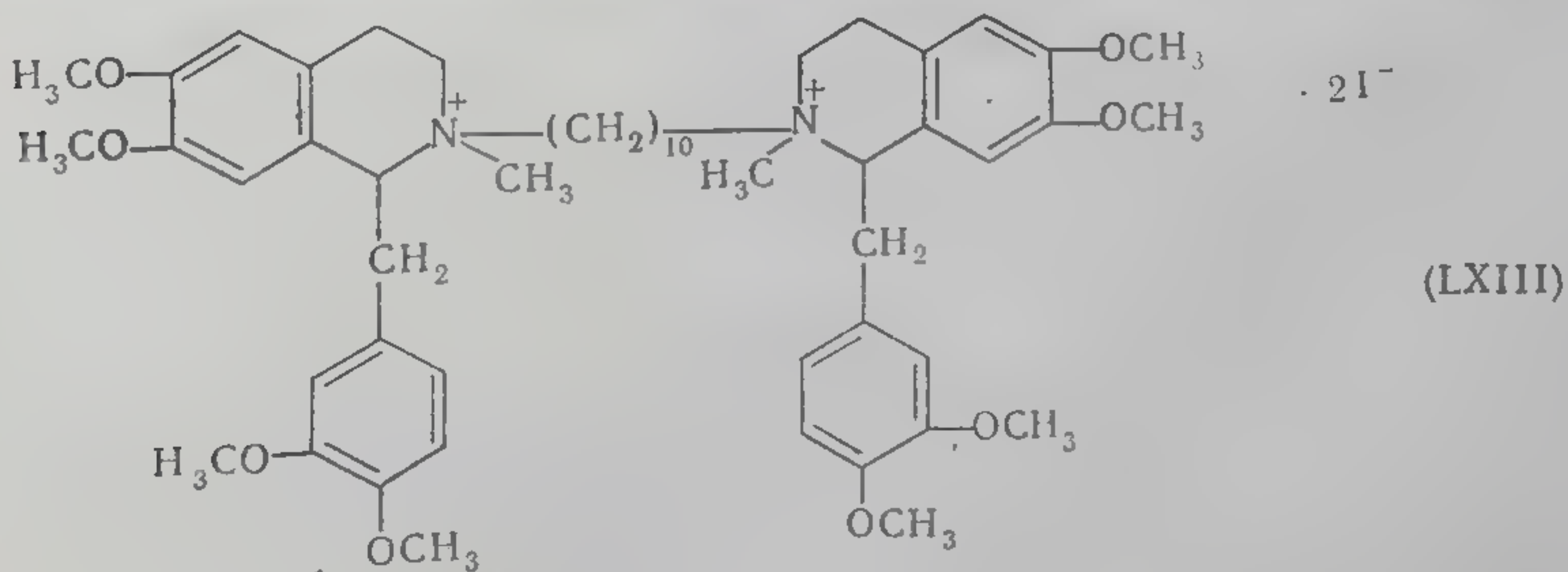
Бис-лауданозиниевые соединения¹
 $R^+ - Z - R^+ \cdot 2X^-$

ТАБЛИЦА 19

R^+	Z	Минимальная доза, в которой вещества вызывают симптом склонения головы у кролика, мг/кг	Доза в которой, вещества вызывают паралич у 50% мышей (ЭД ₅₀), мг/кг
	$-(CH_2)_8-$	0,047	0,260
	$-(CH_2)_9-$	0,026	0,130
	$-(CH_2)_{10}-$	0,031	0,300
	$-(CH_2)_{11}-$	0,055	0,410
	$-(CH_2)_{12}-$	0,090	0,760
	$-(CH_2)_4-O-(CH_2)_4-$	0,070	
	$-(CH_2)_5-O-(CH_2)_5-$	0,200	
Декаметоний		0,15	
d-Тубокурарин-хлорид		0,100	0,070
d-0,0-диметилтубокурарин-хлорид		0,010	0,120

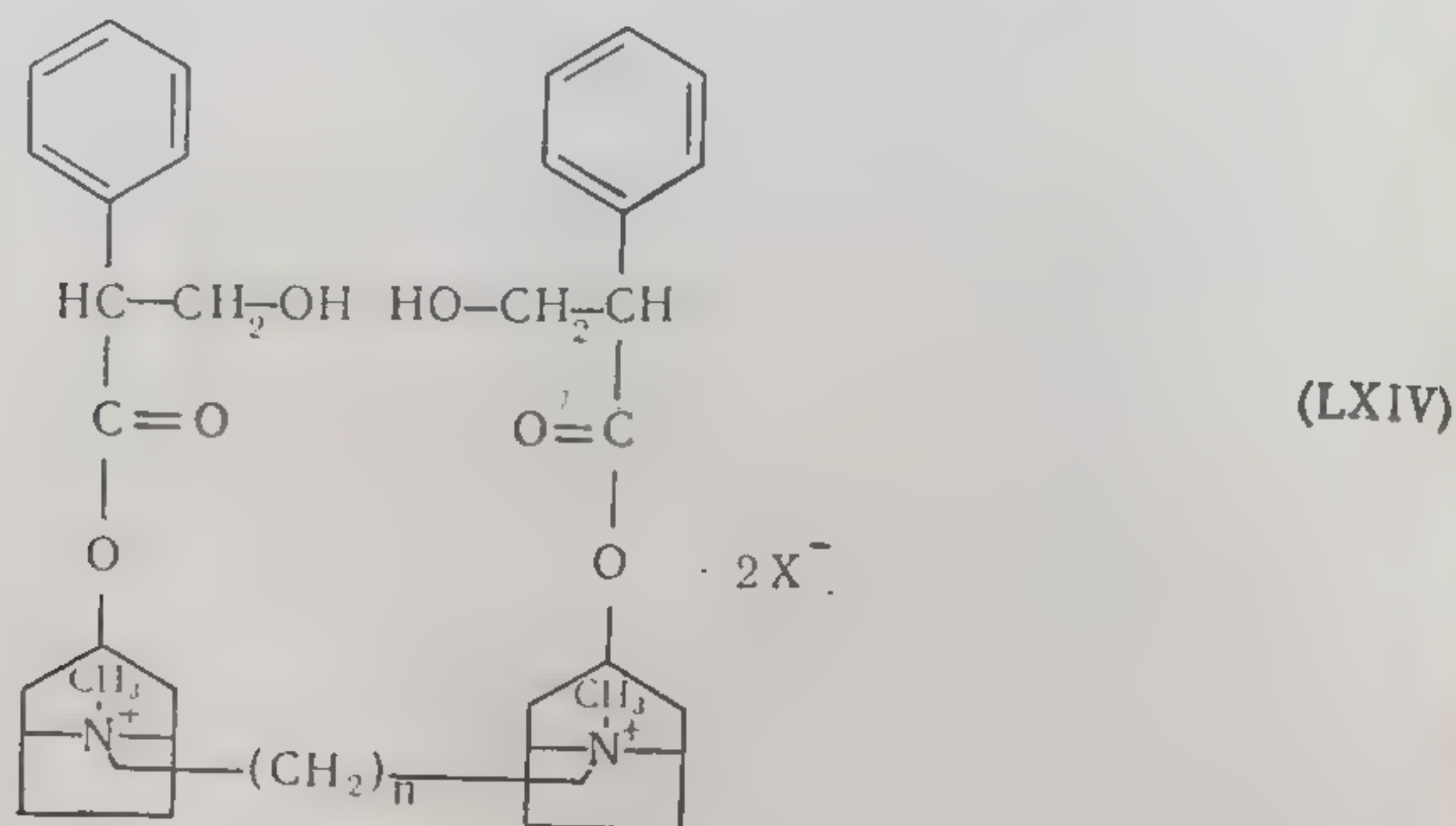
¹ По Taylor, 1951, 1952.

лаудолизин вызывает симптом склонения головы в дозе 0,03 мг/кг. Однако при испытании на людях лаудолизин оказался в 2 раза менее активным, чем d-тубокурарин-хлорид. Действует лаудолизин продолжительно. По механизму действия он подобен d-тубокурарин-хлориду. Прозерин явля-



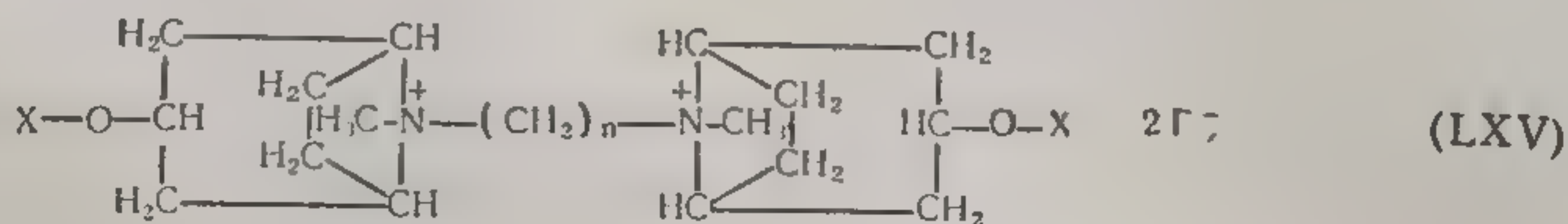
ется его антагонистом. Эфир усиливает нервно-мышечный блок, вызываемый лаудолизинном. Однако по видовой чувствительности животных к лаудолизину он больше напоминает декаметоний.

Интересные зависимости между структурой и действием веществ были получены в ряду бис-атропининовых производных (LXIV):

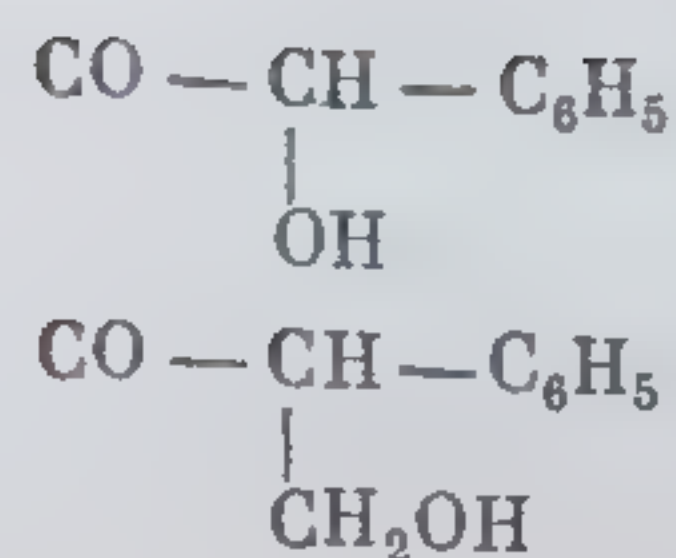
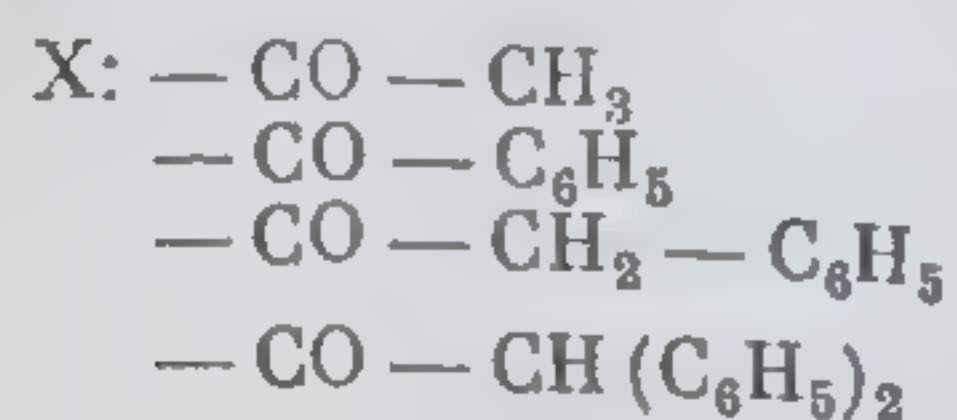


Проведенные исследования показали, что при $n=5$ вещество в 2—2 $\frac{1}{2}$ раза менее эффективно, чем d-тубокурарин-хлорид (Kimura, Unna, Pfeiffer, 1949). Эффективность гекса- и октаметиленового производных значительно выше, чем пентаметиленового (Eckfeld, 1959). Особенно выраженные курареподобные свойства были отмечены при $n=8$. Это соединение вызывало симптом склонения головы в дозе 0,08 мг/кг. Декаметилен-бис-(атропиний-йодид), судя по симптому склонения головы у кроликов, превосходит d-тубокурарин-хлорид примерно в 2 раза (табл. 20) (Kimura, Unna, 1950). Антагонистом его является прозерин. Наряду с курареподобной активностью все испытанные бис-атропининовые соли обладают выраженными м-холинолитическими свойствами.

Haining с соавторами (Haining, Jonston, Smith, 1960; Haining, Jonston, 1962) изучили курареподобную активность симметричных бис-четвертичных тропеинов (LXV):



где $n=2-10$ и 12



Сравнительная курареподобная активность атропининовых производных¹

ТАБЛИЦА 20

Вещества	Опыты на лягушках (вещества вводились в лимфатический мешок)		Симптом склонения головы у кроликов (вещества вводились внутривенно)	Опыты на мышах (вещества вводились внутривенно)	
	парали- зующее действие	леталь- ный эффект		симптом склонения головы ± стандартная ошибка	LD ₅₀ ± стандартная ошибка
Атропин-сульфат	1 000	1 000	60 ²		9,5 ± 6,2
Атропин-метилнитрат	40	200	8,5	5,46 ± 0,44	11,23 ± 0,89
Пентаметилен-бис-(атропи- ний-йодид)	30	200	0,350		1,23 ± 0,7
Декаметилен-бис-(атропи- ний-йодид)	8	60	0,060	0,181 ± 0,0096	0,355 ± 0,016
d-Тубокурарин-хлорид	2	10	0,150	0,078 ± 0,002	0,136 ± 0,003
Декаметилен-бис-(триме- тиламмоний хлорид) (де- каметоний)	10	200	0,150	0,546 ± 0,027	0,794 ± 0,094

¹ Дозы даны в мг/кг.

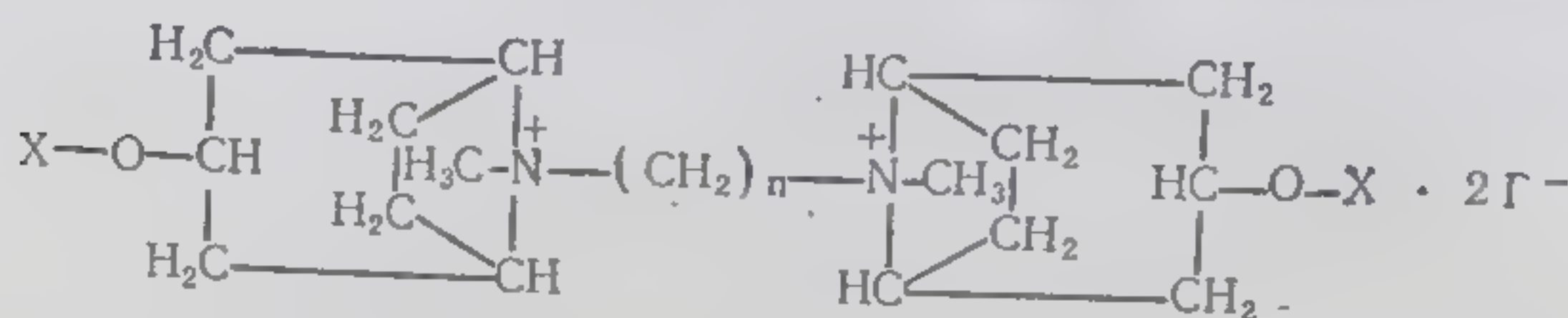
² Наступили судороги с летальным исходом.

На примере сложных эфиров N, N'-полиметилен-бис-(тропиний-галогенидов) было изучено значение расстояния между четвертичными атомами азота, а также роль кислот, принимающих участие в образовании сложных эфиров.

В ряду сложных эфиров декаметилен-бис-(тропиний-галогенидов) было отмечено, что наибольшей активностью обладают сложные эфиры миндальной кислоты, которые примерно в 4 раза эффективнее d-тубокурарин-хлорида (табл. 21).

Курареподобная активность сложных эфиров полиметилден-бис-
(тропиний-галогенидов)

ТАБЛИЦА 21



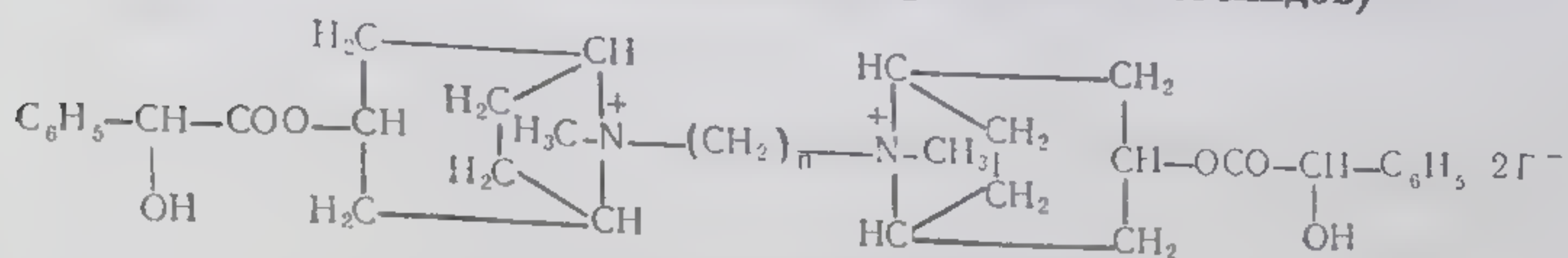
№ вещества	n	X	Курареподобная активность				Антиацетилюциновая актив- ность на подвздошной кишке морской свинки (активность атропина = 1)
			нервно-мышечная передача у кошек (относительная активность)	симптом склонения головы у кроликов (дозы в мг/кг со стандартной ошибкой)	френико-диафрагмальный препарат крысы (относи- тельная активность)	ЭД ₅₀ в мг/кг для мышей с довери- тельными границами (P=0,05)	
11	10	—H	0,02	> 10			
12	10	—CO—CH ₂ —C ₆ H ₅	0,8 ¹	0,19 (0,07)	0,05	0,30 (0,27÷0,33)	0,15
13	10	—CO—C ₆ H ₅	1,2	0,20 (0,03)	0,05	0,12 (0,10÷0,14)	0,02
9	10	—CO—CH(OH)—C ₆ H ₅	3,7	0,08 (0,04)	0,03	0,11 (0,10÷0,12)	0,04
14	10	—CO—CH(CH ₂ OH)—C ₆ H ₅	1,8	0,15 (0,07)	0,03	0,16 (0,15÷0,17)	0,2
15	4	—CO—CH ₂ —C ₆ H ₅		0,30 (0,04)			0,25
16	5	d-Тубокурарин-хлорид	1,0	0,49 (0,16) 0,22 (0,10)	1,0	0,039(0,034÷0,045)	

¹ Антагонистом этого соединения является прозерин.

Сложные эфиры троповой, бензойной и фенилуксусной кислоты имеют менее выраженные курареподобные свойства.

При сопоставлении активности сложных эфиров мндальной кислоты полиметилден-бис-(тропиний-галогенидов) было установлено, что при увеличении числа метиленовых групп от 2 до 7 способность блокировать нервно-мышечную передачу резко повышается (более чем в 50 раз). Дальнейшее увеличение числа углеродных атомов (n) до 12 не сопровождается существенными изменениями курареподобных свойств. Все эти вещества более активны, чем d-тубокурарин-хлорид (табл. 22). Ганглиоблокирующие свойства были наиболее отчетливы у пентаметиленового производного.

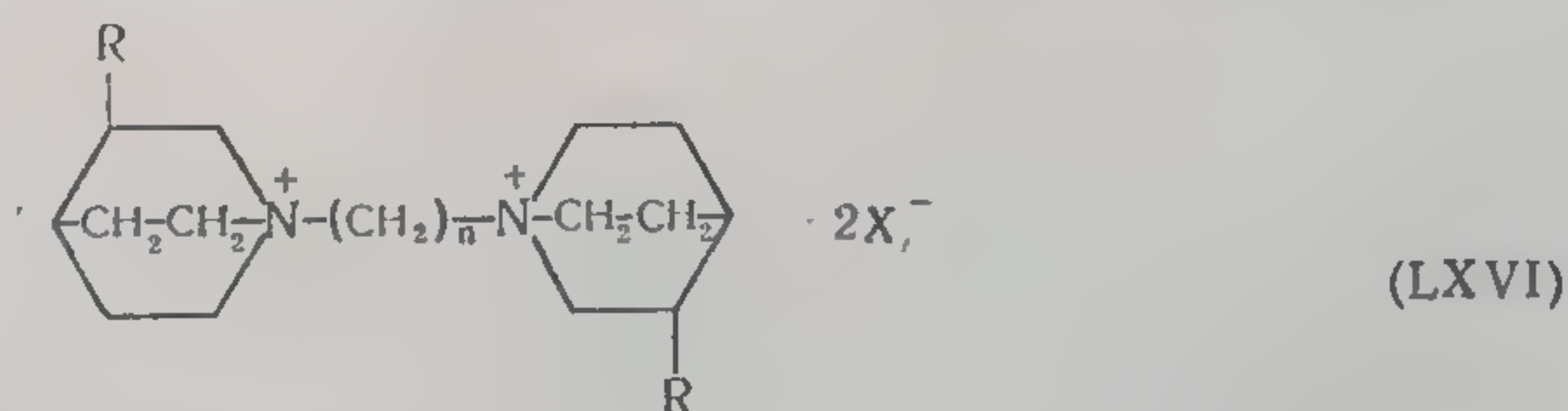
Влияние длины цепи на активность сложных эфиров миндальной кислоты и полиметилен-бис (тропиний-галогенидов) ТАБЛИЦА 22



№ вещества	n	Курареподобная активность (влияние на нервно-мышечную передачу у кошек; активность d тубокурарин-хлорида =1)	Ганглиоблокирующая активность в опытах на кошках (активность гексония =1)	Антиацетилхолиновая активность на подвздошной кишке морской свинки (активность атропина =1)
1	2	< 0,04	0,3	0,2
2	3			0,1
3	4		< 0,1	0,2
4	5	0,1	2,2	< 0,01
5	6	1,1 ¹	< 0,1	< 0,01
6	7	≈ 2,0		0,02
7	8	1,7	0,1	0,1
8	9			0,1
9	10	3,7	0,5	0,2
10	12	1,7		0,25

¹ Антагонистом этого соединения является прозерин.

Выраженные курареподобные и ганглиоблокирующие свойства были обнаружены в ряду бис-четвертичных аммониевых производных хинуклидина (LXVI) (Ф. Садритдинов, 1962а, б, в):



где: n = 3—7, 9, 10;
R = H, —CH₃, —C₆H₅, —CH₂—C₆H₅, CH₃COO;
X = I, Br

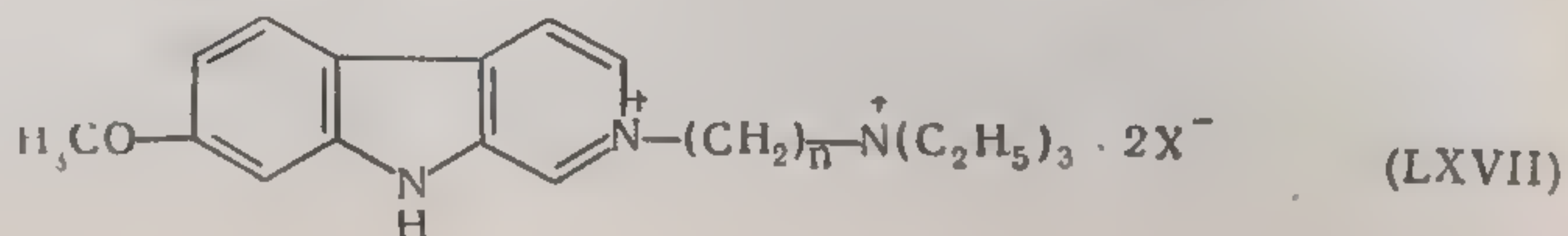
Так, при R = H и n = 9 вещество в дозе 0,05—0,06 мг/кг блокировало передачу возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошки. По механизму действия это соединение относится к деполяризую-

щим средствам. Действует оно продолжительно (30—60 минут), но по сравнению с декаметонием примерно в 2 раза менее активно. Замещенные бис-хинуклидиниевые производные ($R = \text{CH}_3$, C_6H_5 , $\text{CH}_2\text{—C}_6\text{H}_5$, CH_3COO) действуют по типу недеполяризующих миорелаксантов. Соединения с метильными радикалами менее активны, чем незамещенные аналоги. В этой группе наиболее эффективным оказалось соединение с $n=7$ (блокировало нервно-мышечную передачу в дозе 0,75 мг/кг). При замене метильных радикалов на фенильные активность повышалась при $n=4$ и 5 и уменьшалась при $n=6$, 7 и 10.

Бензильные радикалы повышали курареподобную активность. Наиболее интересным соединением в этом ряду является дихлорид 1,6-ди(3',3'-бензилхинуклидил-1',1')-гексана, получивший название квалидил. Квалидил (LXVI; $R = \text{CH}_2\text{—C}_6\text{H}_5$; $n=6$; $X = \text{Cl}$) относится к недеполяризующим миорелаксантам. Он вызывает симптом склонения головы у кроликов в дозе 0,062 (0,058 ÷ 0,07) мг/кг, блокирует передачу возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошки в дозе 0,2—0,3 мг/кг. Средняя смертельная доза для мышей при внутривенном введении составляет 1,35 (1,09 ÷ 1,66) мг/кг. У квалидила имеются умеренные ганглиоблокирующие и противогистаминные свойства.

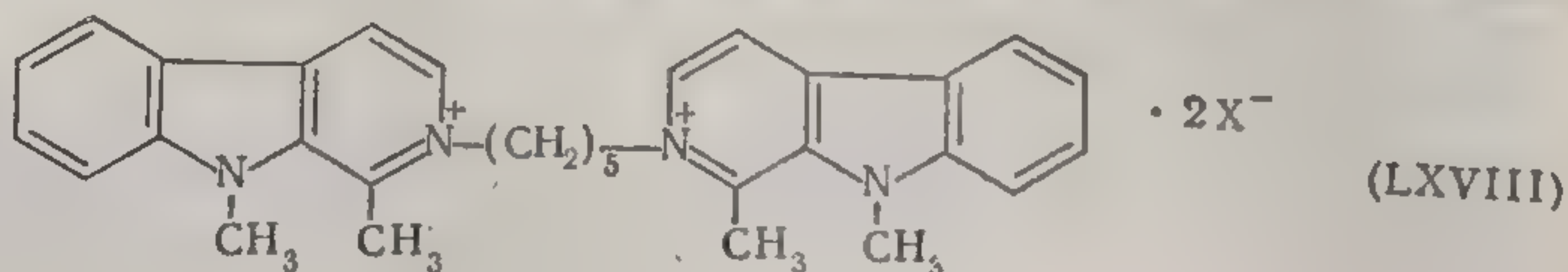
Соединения типа LXVI с $R = \text{CH}_3\text{—COO}$ характеризуются низкой курареподобной активностью.

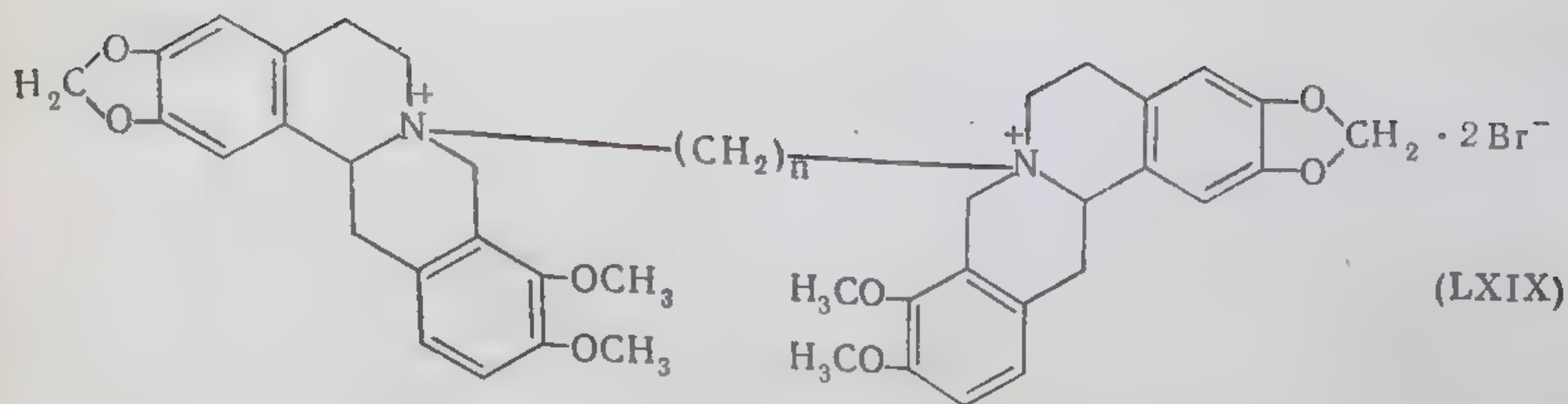
Курареподобные свойства были также обнаружены у несимметричных бис-четвертичных аммониевых производных карболина $n=3$ и 4 (LXII; Д. А. Харкевич, 1960а).



Так, при $n=4$ соединение LXVII в дозе 1 мг/кг блокировало передачу возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу на 10—15 минут (опыты на децеребрированных кошках).

Изучая симметричные производные β -карболина, Грау с соавторами (Gray, Spinner, Cavallito, 1954) отметили, что соединение со структурой LXVIII в дозе 0,5 мг/кг угнетает нервно-мышечную передачу у собаки.

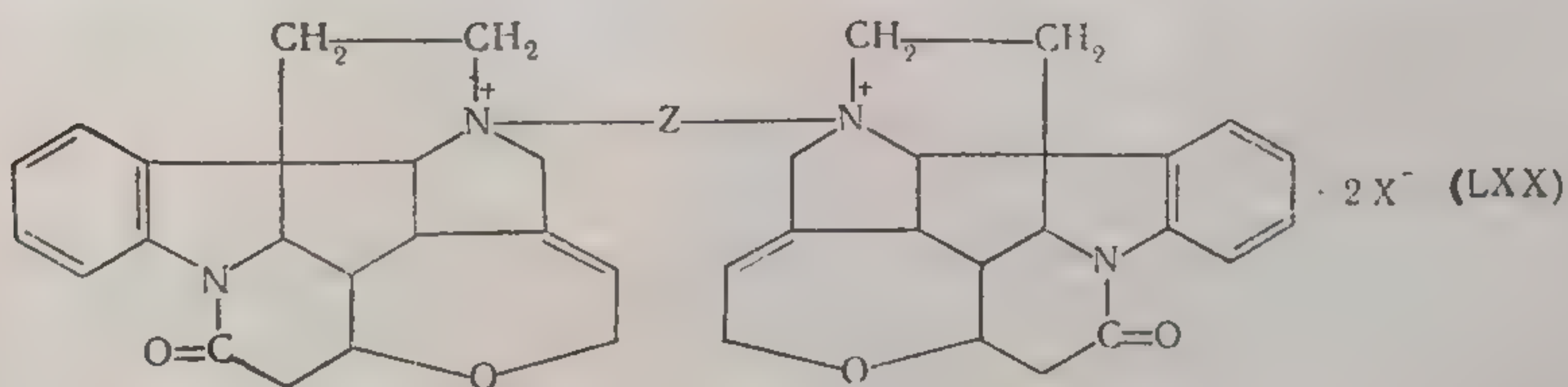




Бис-тетрагидробербериниевые производные (LXIX) обладают отчетливой курареподобной активностью. При $n=6$ и $n=10$ вещества примерно эквивалентны. Они полностью блокируют нервно-мышечную передачу у собаки в дозе 0,5 и 0,3 мг/кг соответственно. При $n=4$ вещество не вызывает блока даже в дозе 5 мг/кг.

Бис-иохимбиниевые соединения, также имеющие 5 циклов, при $n=4$ и 10 (в дозе 1 мг/кг) не обладают курареподобными свойствами.

О курареподобной активности бис-стрихниниевых производных (LXX) имеются следующие сведения. В опытах на диафрагме крысы они вызывают угнетение нервно-мышечной передачи после предшествующего облегчения. При $n=2$ вещество более чем в 2 раза активнее метилстрихниина. При $n=3$ и 5 вещества мало отличаются по степени курареподобного действия от соединения с $n=2$ (Barlow, Ing, 1948b).



Изучению моно- и бис-четвертичных аммониевых производных стрихнина $[Z=-(CH_2)_n-]$ и генострихнина $[Z=-O-(CH_2)_n-O-]$ посвящено также исследование Hazard, Cheymol, Chabrier и Drouin (1957). Моно-четвертичные соединения этилстрихнина и этилгенострихнина, по данным, вызывают судороги. У бис-четвертичных производных курареподобные свойства появляются при $n=4$ (при введении вещества с $n=2$ возникают судороги). Наиболее эффективными оказались бис-стрихниниевые соединения (табл. 23). Одно из них с $n=5$ (242 Н. С.) примерно в 4 раза активнее d-тубокурарин-хлорида (по симптому склонения головы

ТАБЛИЦА 23

Курареподобная активность четвертичных аммониевых производных стрихнина и генострихнина

Номер (Н. С.)	Вещества	Опыты на кроликах (дозы в мг/кг; внутривенное введение)		Токсичность (LD ₅₀ в мг/кг при внутривен- ном введении белым мышам)	Антагонизм с ацетилхо- лином на прямой мыш- це живота лягушки ¹
		симптом склоне- ния головы	остановка дыхания		
230	Стрихнина сульфат	Сильные судороги		0,47	
	Этилстрихниний бромид (Str) ⁺ —(CH ₂) _n —(Str) ⁺ · 2Br ⁻²	Судороги		5,5	2,5 · 10 ⁻⁶
228	n: 2	Судороги		5,00	3 · 10 ⁻⁶
234	4	0,067 0,176		0,36	0,75 · 10 ⁻⁶
242	5	0,048 0,112		0,265	2 · 10 ⁻⁶
229	10	0,050 0,075		0,087	0,11 · 10 ⁻⁶
237	Генострихнин	Судороги		40	150 · 10 ⁻⁶
238	Этилстрихниний Аминоксид бромид (Str) ⁺ —O—(CH ₂) _n —O—(Str) ⁺ · 2Br ⁻²	Судороги		25	83 · 10 ⁻⁶
246	n: 2	Судороги с после- дующей атонией		26	250 · 10 ⁻⁶
239	4	6,8 12,3		30	8 · 10 ⁻⁶
245	5	5,9 10,9		14,5	50 · 10 ⁻⁶
240	10	8,4 16,4		30	25 · 10 ⁻⁶
	d-Тубокурарин-хлорид	0,2 0,4			1 · 10 ⁻⁶

¹ Определялась концентрация, в которой вещества вызывали эффект, соответствующий эффекту d-тубокурарин-хлорида в концентрации 1 · 10⁻⁶.

² Общую структуру см. на стр. 95 (LXX).

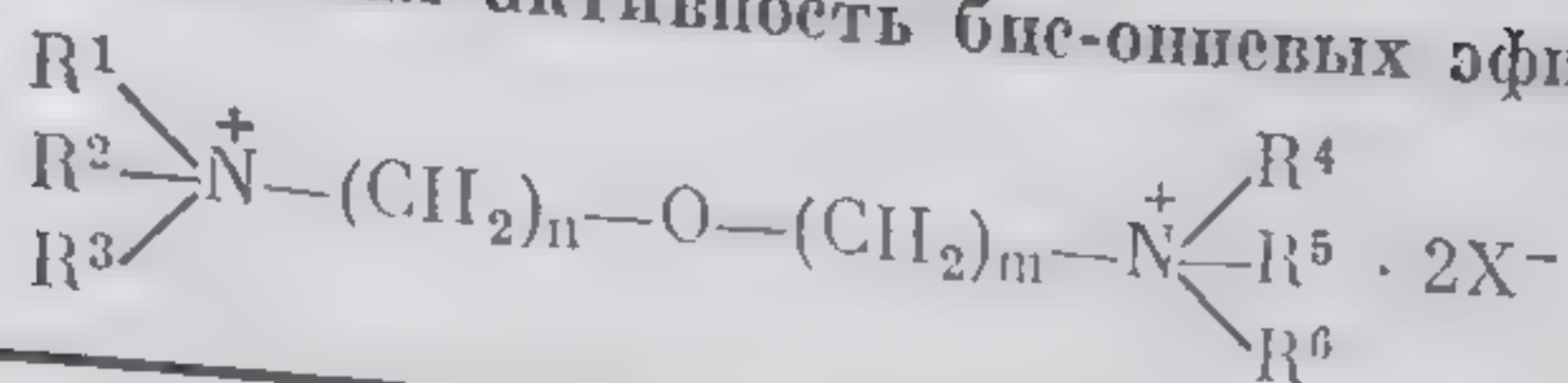
у кроликов). Кроме того, для этого вещества соотношение между дозами, в которых оно вызывает релаксацию, и дозами, необходимыми для остановки дыхания, более благоприятно, чем для d-тубокурарина.

Простые эфиры

В ряду простых эфиров типа LXXI было показано, что при n и m, равных 2 и 3, курареподобная активность выражена мало (Lewis, McPhail, Nuir, Stenlake, 1961 — табл. 24; Lewis, Preat, Dauby, 1953 — табл. 25),

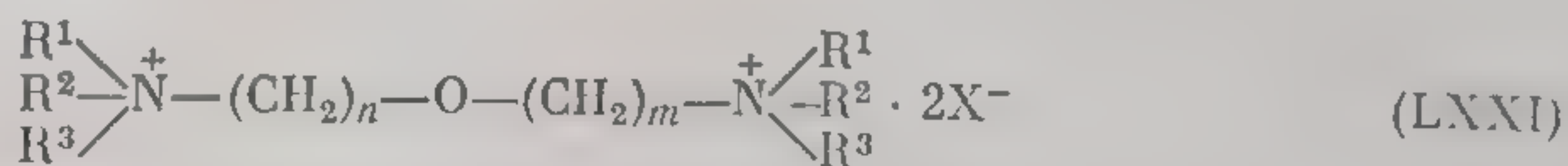
Курареподобная активность бис-ониевых эфиров¹

ТАБЛИЦА 24



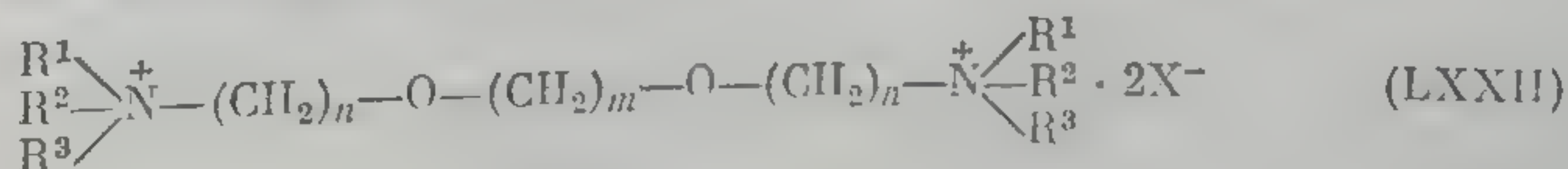
Номер	R ¹ R ² R ³	n	m	R ⁴ R ⁵ R ⁶	X	Относительная активность (блок первно-мышечной передачи у кошки) ²
II A (Fa. P. 16575)	Me ₃	2	3	Me ₃	I	0,08
II B (Fa. P. 16677)	MeEt ₂	2	3	Me ₃	I	0,16
II C (Fa. P. 8302)	MeEt ₂	2	3	MeEt ₂	I	0,13
II D (Fa. P. 16678)	Et ₃	2	3	MeEt ₂	Br	0,30
II E (Fa. P. 8303)	Et ₃	2	3	Et ₃	Br	0,45
II F (Fa. P. 16701)	Me ₃	3	3	Me ₃	I	— ³
II G (Fa. P. 17843)	Me ₂ Et	3	3	Et ₃	Br	0,17
II H (Fa. P. 8212)	Et ₃	3	3	Et ₃	Br	2,0
II I	Et ₂ Pr ⁴	3	3	Et ₂ Pr	I	1,86
Гексаметоний	Me ₃			Me ₃	I	0,44
d-Тубокурарин-хлорид						100

- ¹ За исключением II I вещества действуют по типу d-тубокурарин-хлорида.
- ² Даны молярные соотношения.
- ³ В дозе 25 мг/кг блока не вызывал.
- ⁴ Pr-н-пропил.

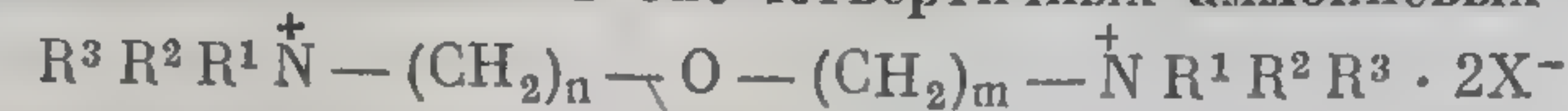


При увеличении расстояния между катионными центрами эффективность эфиров возрастает. Так, вещество с n=m=5 вызывает симптом склонения головы у кроликов в дозе 0,7—0,75 мг/кг внутривенно. Это соединение получило название бревантол (n=m=5; R¹=R²=R³=CH₃; X=Cl). Аналогичные эфиры с n=m=4 и 6 несколько менее эффективны.

Для бис-четвертичных аммониевых солей с двумя эфирными группировками (LXXII) наиболее выраженные курареподобные свойства были обнаружены у веществ с 11 атомами, разделяющими четвертичные атомы азота (Lewis, Preat, Dauby, 1953 — табл. 25; Rosnati, Angelini-Kothny, Bovet, 1958). Такое соединение (LXXII; n=2; m=5; R¹=R²=R³=CH₃; X=I) вызывает симптом склонения головы у кроликов в дозе 0,7 мг/кг.



Курареподобная активность бис-четвертичных аммониевых соединений



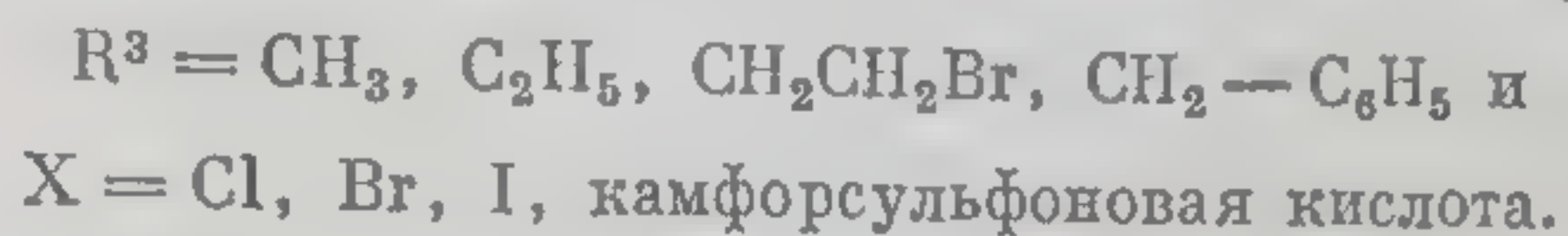
Номер вещества	R ¹ R ² R ³	n	m	X	Симптом склонения головы у кролика		Угнетение передачи возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кролика		Угнетение передачи возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у собаки (дана относительная активность)	ЛД ₅₀ для мышей при внутривенном введении веществ (даны дозы в мг/кг)	Влияние на стимулирующее действие ацетилхолина на прямую мышцу живота лягушки
					относительная активность (в скобках даны минимальные дозы в мг/кг внутривенно)	время действия в минутах	относительная активность	время действия в минутах			
248	(CH ₃) ₃	2	2	Br	<1,5 (>10)		<25				Угнетает
250	(CH ₃) ₃	3	3	Br			<25				Угнетает
252	(CH ₃) ₃	4	4	I			20				Не влияет
222с	(CH ₃) ₃	5	5	Cl	43 (0,35)	2,5	40	10	166	1,5	Усиливает
222в	(CH ₃) ₃	5	5	Br	25 (0,6)	12	33	15	133	2,5	Усиливает
222а	(CH ₃) ₃	5	5	I	20 (0,75)		33	9	133	2,5	Усиливает
273	(C ₂ H ₅) ₃	5	5	I	15 (1)	25	25	47		1,75	Угнетает
272	CH ₃ (C ₂ H ₅) ₂	5	5	I	15 (1)	23	30	28			Угнетает
257	(CH ₃) ₃	6	6	I	16 (0,9)	11	22				Угнетает
254	(CH ₃) ₃	2	3	I			<25				Угнетает
217					$(CH_3)_3 \overset{+}{N} - (CH_2)_2 - O - (CH_2)_3 - O - (CH_2)_2 - \overset{+}{N} (CH_3)_3 \cdot 2I^-$		<5 (>2,9)				Уменьшает
208					<5 (>2,9)		<5 (>2,9)				Вызывает спазм
210					$(CH_3)_3 \overset{+}{N} - (CH_2)_2 - O - (CH_2)_5 - O - (CH_2)_2 - \overset{+}{N} (CH_3)_3 \cdot 2I^-$		20 (0,75) 25 13				Усиливает
					$(CH_3)_3 \overset{+}{N} - (CH_2)_2 - O - (CH_2)_2 - O - (CH_2)_2 - O - (CH_2)_2 - \overset{+}{N} (CH_3)_3 \cdot 2I^-$		3 (5)				Усиливает
d-Тубокурарин-хлорид					100 (0,15)		16			0,15	Угнетает
Декаметоний					100 (0,15)		19,5			1,25	Усиливает
							50			200	

Если вы у кролика активный ридный активный что пос м сопр что хлорбен Вуф Названн H₃C H₃C
 Бис-боксильный рецодобн
 0,075 мг
 непродол
 пом дейс
 тоний (H
 4*

Если $n=2$, а $m=4$ или 10, то курареподобные свойства уменьшаются, но в незначительной степени. Вместе с тем при $n=2$ и 3 вещества практически не влияют на нервно-мышечную передачу.

По данным Thesleff и Unna (1954), у соединений типа LXXII с $n=2$ и $R^1=R^2=R^3=CH_3$ при увеличении m от 1 до 4 эффективность веществ у мышей и у кур наблюдался соответственно в дозах 100, 16 и 90,72 $\mu\text{моль/кг}$, а при $m=4$ эти цифры были равны 3,76 и 0,31 $\mu\text{моль/кг}$. Несколько видоизменялся и механизм действия. Если при $m=1-2$ вещества относятся к недеполяризующим средствам, то при $m=4$ появляются элементы депполяризующего действия.

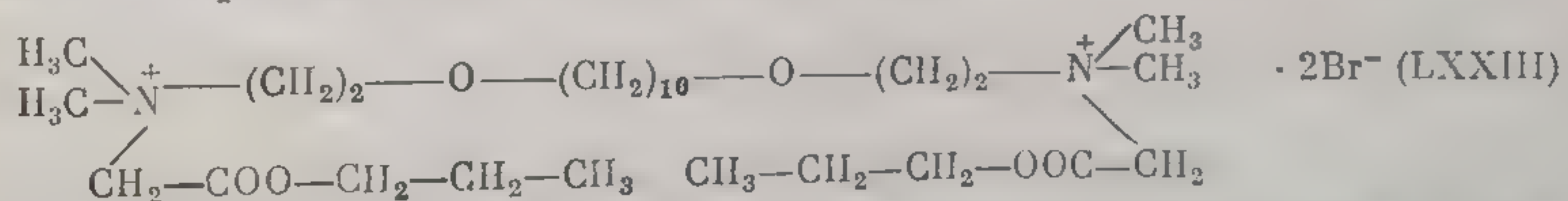
Hazard с соавторами (Hazard, Cheymol, Chabrier, Corteggiani, Muller, Gay, 1953) изучили курареподобные свойства в группе соединений LXXII при $NR^1R^2=N(CH_3)_2$; $N(C_2H_5)_2$; пиперидил; морфолил;



Если сопоставить активность веществ (по симптому склонения головы у кроликов) в зависимости от значения NR^1R^2 , то наиболее благоприятный результат отмечается при $NR^1R^2=N(C_2H_5)_2$, затем следуют пиперидильные производные, соединения с $NR^1R^2=N(CH_3)_2$. Наименее активны бис-морфолиновые производные (табл. 26). Следует отметить, что последовательное замещение в $N^+(CH_3)_3$ метильных групп этильными сопровождается повышением курареподобной активности.

Что касается солеобразующей части, то наилучший эффект дают хлорбензилаты (сравни Н.С. 514 и Н.С. 513) и йодэтилаты.

Выраженные курареподобные свойства были обнаружены у LXXIII, названного престоналом (продеконий бромид).

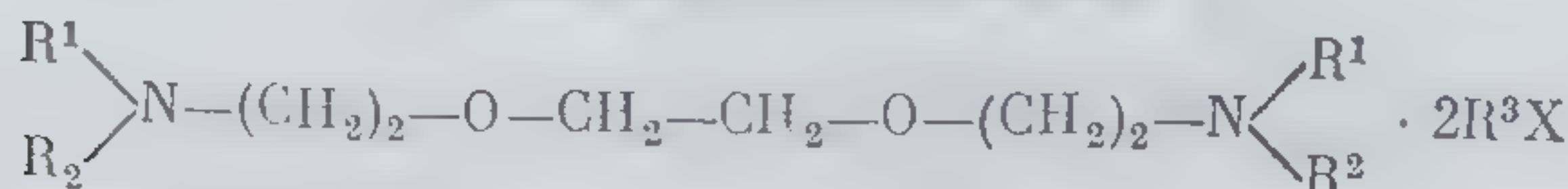


Престонал вызывает симптом склонения головы у кроликов в дозе 0,075 мг/кг. В целом по активности он близок к декаметонию; действует непродолжительно. Престонал относится к веществам со смешанным типом действия, но больше напоминает d-тубокурарии-хлорид, чем декаметоний (Freu, 1956; Hunter, 1959).

Сложные эфиры

Бис-четвертичные аммониевые соединения типа LXXIV с одной карбоксильной группировкой при $n=2$, $m=2$ или 3 обладают низкой курареподобной активностью. Они вызывают общую мышечную релаксацию

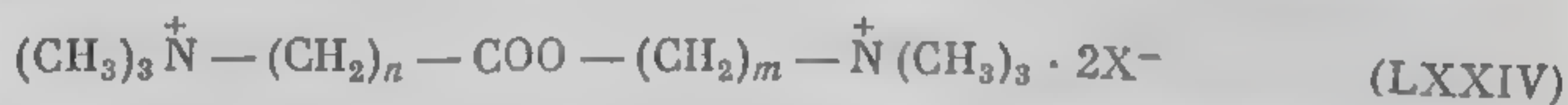
Курареподобная активность симметричных бис-четвертичных
аммониевых соединений



Номер (Н.С.)	N R ¹ R ²	R ³ X	Опыты на кроликах (даны дозы в мг/кг внутривенно)			ЛД ₅₀ в мг/кг для белых мышей при внутривенном введении	Антагонизм с ацетилхолином на прямой мышце живота лягушки (мг)
			симптом склонения головы	остановка дыхания	остановка сердца		
500	N (CH ₃) ₂	CH ₃ I	33,2	105	123	52,5	1 000
501	N (CH ₃) ₂	C ₂ H ₅ I	22,5	57,0	74,3	35	1 000
502	N (C ₂ H ₅) ₂	CH ₃ I	11,3	32,7	38,9	17,5	1 000
503	N (C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅ I	7,2	17,8	20,9	11	30
504	Пиперидил	CH ₃ I	8	16,4	27,1	10,5	200
505	Пиперидил	C ₂ H ₅ I	4,4	8,9	10,3	4	70
506	Морфолл	CH ₃ I	49,7	132,3	163,5	61	2 000
507	Морфолл	C ₂ H ₅ I	23,3	56,4	64,8	30	2 000
512	N (CH ₃) ₂	Метилкамфор-сульфонат	46,2	126	170	42	2 000
513	N (C ₂ H ₅) ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	1,5	3,6	5,6	4,5	3,5
514	N (C ₂ H ₅) ₂	CH ₃ Cl	3,1	8,8	10,9	5,5	100
515	N (C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅ Br	5,9	16,8	19,9	10	250
516	N (C ₂ H ₅) ₂	BrCH ₂ CH ₂ Br	9,7	30,9	35,4	12	900
517	N (C ₂ H ₅) ₂	BrCH ₂ CH ₂ Br	7,8	18,7	23,5	20	3 000
d-Тубокурарин-хлорид			0,20	0,4	0,5	0,15	10

¹ Даны дозы в μ г на 10 мл раствора Рингера, в которых вещества вызывают эффект, аналогичный действию d-тубокурарин-хлорида в дозе 10 μ г.

у кроликов в дозах 70 и 15 мг/кг соответственно. Увеличение m или n до 4 и 5 повышает эффективность веществ. Так, бис-триметиламмониевое производное с n=2 и m=4 вызывает симптом склонения головы при введении 1 мг/кг, а при m=2, n=5 — в дозе 0,2 мг/кг (Bovet, Bovet-Nitti, Guarino, Longo, Fusco, 1951).

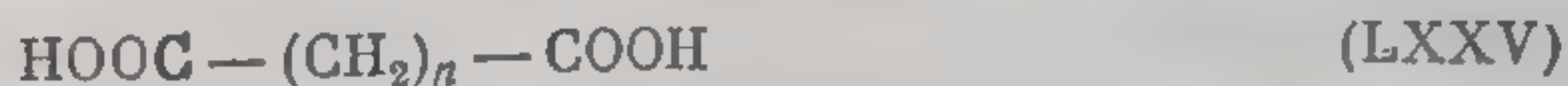


В опытах на кошках было отмечено, что 6-триметиламмонийкапроилхолин-дигидрид (LXXIV; m=2; n=5; X=I) обладает активностью, аналогичной активности дитилина. Это вещество относится к деполяризующим средствам. Оно гидролизруется только псевдохолинэстеразой

плазмы человека. Псевдохолинэстераза кошки не влияет на него (F. Foldes, V. M. Foldes, 1965). Клинические испытания показали, что триметилламмонийкапроилхолин-дигидрид по активности и скорости гидролиза примерно соответствует дитилину (Foldes, Davidson, Klonymus, Duncalf, Matsuzaki, 1964). Триметилламмонийкапроилхолин вызывает выраженную, но непродолжительную миорелаксацию. Следует, однако, более четко уяснить, имеет ли это соединение преимущества по сравнению с дитилином. В работе отмечается, что в отличие от дитилина продукты распада триметилламмонийкапроилхолина не оказывают угнетающего влияния на нервно-мышечную передачу.

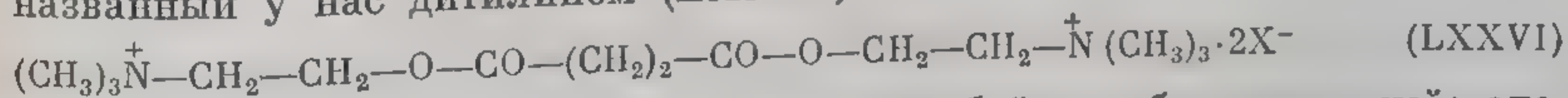
Бис-четвертичные аммониевые соединения, содержащие сложноэфирные группировки, привлекли особенно большое внимание в связи с установлением курареподобных свойств у сукцинилхолина (дитилина). Синтез последнего был осуществлен Hunt и Taveau (1906, 1911), но они не обнаружили у него курареподобной активности. Это было сделано значительно позднее Bovet с сотрудниками (Bovet, Bovet-Nitti, Guarino, Longo, Marotto, 1949; Bovet, Bovet-Nitti, Guarino, Longo, Fusco, 1951; Bovet, 1951) и Phillips (Phillips, 1949; Castillo a. de Beer, 1950). Широкие исследования в ряду бис-четвертичных аммониевых производных дикарбоновых кислот были проведены также в Институте тонкой органической химии Академии наук Армянской ССР под руководством А. Л. Мнджояна (А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян и О. Е. Гаспарян, 1954; А. Л. Мнджоян и О. Л. Мнджоян, 1957; А. Л. Мнджоян, Н. А. Бабиян и А. А. Гамбурян, 1962, и др.) и М. Я. Михельсоном с сотрудниками (Р. С. Рыболовлев, 1952а, б; 1953; 1957; М. Я. Михельсон, 1957; А. Ф. Данилов, М. Я. Михельсон и Р. С. Рыболовлев, 1957).

При изучении курареподобной активности бис-четвертичных аммониевых производных двухосновных дикарбоновых кислот (LXXV) были установлены следующие закономерности (табл. 27; Brücke, 1956):

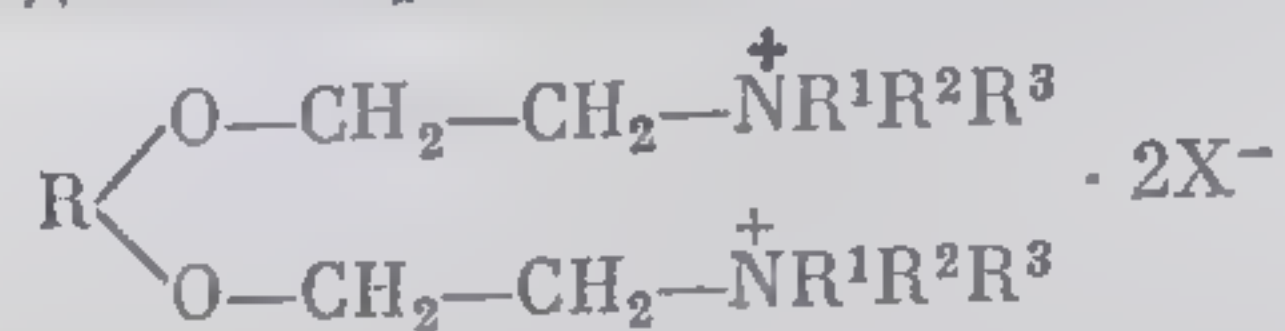


Дихолиновые эфиры щавелевой ($n=0$) и малоновой кислот ($n=1$) оказались мало активными миорелаксантами. Оксалилдихолин вызывает симптом склонения головы у кролика в дозе 75 мг/кг, а малонилдихолин — в дозе 2 мг/кг.

Большой интерес представляют сложные эфиры янтарной кислоты (LXXV; $n=2$). К этой группе веществ и относится сукцинилдихолин, названный у нас дитилином (LXXVI).



Дитилин по структуре представляет собой как бы «сдвоенный» ацетилхолин. Поэтому нередко дитилин называют диацетилхолином. По характеру действия дитилин во многом напоминает ацетилхолин. Так,

Производные алифатических дикарбоновых кислот¹

R и название катиона	R ¹	R ²	R ³	X	Курареподобные свойства				Влияние на ганглии	
					снимком скелетных головок у кроликов (даны дозы в мг/кг при внутрименном введении)	блокирование передачи возбуждения на икроножную мышцу у кошки (даны дозы в мг/кг при внутривенном введении)	деполяризация	угнетение деполяризации	стимулирующее действие	блон
$\begin{array}{c} \text{CO} \\ \text{Карбонилдихолин} \\ \text{CO}- \\ \\ \text{CO}- \end{array}$	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br		20 мг/кг — нет эффекта	—	—	—	
$\begin{array}{c} \text{CO}- \\ \\ \text{CO}- \\ \text{Оксалилдихолин} \\ \text{CO}- \\ \\ \text{CO}- \end{array}$	CH ₃	CH ₃	CH ₃	I	75,5, 0 ²	1,0				
$\begin{array}{c} \text{CO}- \\ \\ \text{CO}- \\ \text{Малонилдихолин} \\ \text{CO}- \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CO}- \end{array}$	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		57,0					
$\begin{array}{c} \text{CO}- \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CO}- \\ \text{Фумарилдихолин} \\ \text{CO}- \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CO}- \end{array}$	CH ₃	CH ₃	CH ₃	I	2,0; 0,5 ²	0,15				
$\begin{array}{c} \text{CO}- \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CO}- \end{array}$	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	0,5					
$\begin{array}{c} \text{CO}- \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CO}- \end{array}$	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I	0,5					

Продолжение

Продолжение

R и название катиона	R ¹	R ²	R ³	X	Курареподобные свойства			Влияние на ганглии		
					симптом склонения головы у кроликов (даны дозы в мг/кг при внутривенном введении)	блокирование передачи возбуждения на икроножную мышцу у кошки (даны дозы в мг/кг при внутривенном введении)	деполяризация	угнетение деполяризации	стимулирующее действие	блок
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{CO—} \end{array}$ Сукцинилди-холин (дитилин)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \\ \text{I} \end{array}$	$\begin{array}{c} 0,2 \\ 0,15^2 \end{array}$	0,06—0,08 ²	+	—	+	—
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{CO—} \end{array}$	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{I} \\ \text{Br} \end{array}$	$\begin{array}{c} 0,8 \\ 0,25^2 \end{array}$	0,08 ²	+	—		
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{CO—} \end{array}$	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	I	$\begin{array}{c} 15,0; \\ 5,0^2 \end{array}$	1,8 ²	+	+		
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{CO—} \end{array}$	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \text{I} \end{array}$	$\begin{array}{c} 12,0; \\ 18,0 \end{array}$	10,0 ²	—	+		
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{CO—} \end{array}$	CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$	Cl			—	+		
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{CO—} \end{array}$	CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{NO}_2 \end{array}$	I			—	+		

R и название катиона	R ¹	R ²	R ³	X	Курареподобные свойства				Влияние на г-л-н
					симптом скло-ния головы у кроликов (даны дозы в мг/кг при внутривенном введении)	блокирование передачи возбу-ждения на икро-ножную мышцу у кошки (даны дозы в мг/кг при внутривенном введении)	деполяризация	угнетение депо-ляризации	стимулирующее действие
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{CO—} \\ \\ \text{CO—} \\ \\ \text{CH—CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CO} \end{array}$	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CO} \\ \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Br		10 мг/кг—нет эффекта	—	+	—
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ \text{CH—CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CO} \end{array}$	CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	I			++	—	
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ \text{CH—} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CO} \end{array}$	CH ₃	CH ₃	CH ₃	I	8,0		+	—	
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_3 \\ \\ \text{CO—} \end{array}$	CH ₃	CH ₃	CH ₃	I	0,5; 0,8—1,0 ²	0,25—0,3 ²	++	—	+
Глутарилди- холин	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	I	20,0		—	+	
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_3 \\ \\ \text{CO—} \\ \\ \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{CO—} \end{array}$	CH ₃	CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{I} \\ \text{Br} \\ \text{Cl} \end{array}$	0,5; 0,5—0,8 ²	0,25 ²	++	—	++
Адинилди- холин									

Продолжение

R и название катиона	R ¹	R ²	R ³	X	Курареподобные свойства				Влияние на ганглии	
					симптом скло- нения головы у кроликов (даны дозы в мг/кг при внутривенном введении)	блокирование передачи возбу- ждения на ик- роножную мыш- цу у кошки (да- ны дозы в мг/кг при внутривен- ном введении)	деполяризация	угнетение депо- ляризации	стимулирующее действие	блок
CO— (CH ₂) ₄ CO—	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	I Br	0,5		+	—	+	—
CO— (CH ₂) ₄ CO—	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	I Br	10,0		+	+	+	—
CO— (CH ₂) ₄ CO—	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	I Br	10,0		—	+	—	(+)
CO— (CH ₂) ₅ CO—	CH ₃	CH ₃	CH ₃	I	3,0; 1,5 ²	0,3—0,35 ²	+	—	++	—
Пимелилдихо- лин	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	I			—	+	—	+
CO— (CH ₂) ₅ CO—	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	2,0 ²	Собака: 0,6 мг/кг (2 мин.) 0,5 ²	+	—	+++	—
Суберилдихо- лин										

R и название катиона	R ¹	R ²	R ³	X	Курареподобные свойства				Влияние на галлии	
					симптом склонения головы у кроликов (дозы в мг/кг при внутривенном введении)	блокирование передачи возбуждения на икроножную мышцу у кошки (дозы в мг/кг при внутривенном введении)	деполяризация	угнетение деполаризации	стимулирующее действие	влияние
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_6 \\ \\ \text{CO—} \\ \\ \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_6 \\ \\ \text{CO—} \\ \\ \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_6 \\ \\ \text{CO—} \\ \\ \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_6 \\ \\ \text{CO—} \end{array}$	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br I		20 мг/кг — нет эффекта	—	+	—	—
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_6 \\ \\ \text{CO—} \\ \\ \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_6 \\ \\ \text{CO—} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ CO CH ₃	Br		20 мг/кг — нет эффекта	—	+	—	—
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_6 \\ \\ \text{CO—} \\ \\ \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_6 \\ \\ \text{CO—} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ CH CH ₂	I		20 мг/кг — нет эффекта	—	+	—	—
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_6 \\ \\ \text{CO—} \\ \\ \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_6 \\ \\ \text{CO—} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ CO O C ₂ H ₅ CH ₃	Br		20 мг/кг — угнетение на 80%	—	+	—	—
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_7 \\ \\ \text{CO—} \end{array}$ Азелаилдихолин	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br I	3,0 ²	0,6 ²	+	—	++++	—
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_8 \\ \\ \text{CO—} \end{array}$ Себацилдихолин	CH ₃	CH ₃	CH ₃	I Cl	5,0; 3,0 ²	0,8 ²	+	—	++++	—

Продолжение

R и название катиона	R ¹	R ²	R ³	X	Курареподобные свойства				Влияние на ганглии	
					симптом склонения головы у кроликов (даны дозы в мг/кг при внутривенном введении)	блокирование передачи возбуждения на икроножную мышцу у кошки (даны дозы в мг/кг при внутривенном введении)	деполяризация	угнетение деполяризации	стимулирующее действие	блок
CO— (CH ₂) ₈ CO—	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br		100,0 ³	—	+	—	+
CO— (CH ₂) ₈ CO—	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br		20 мг/кг — нет эффекта	—	+	—	+
CO— (CH ₂) ₈ CO—	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CO CH ₃	Br		10 мг/кг — угнетение на 80%			—	+
CO— (CH ₂) ₈ CO—	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ CO O C ₂ H ₅	Br		20 мг/кг — нет эффекта	—	+	—	(+)
CO— (CH ₂) ₈ CO—	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ CH CH ₂	I			—	+	—	+
CO— (CH ₂) ₈ CO—	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	I		20 мг/кг — нет эффекта				
CO— (CH ₂) ₈ CO—	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	I		10 мг/кг — угнетение на 50%	—	+	—	+

R и название катиона	R ¹	R ²	R ³	X	Курареподобные свойства				Влияние на ганглии	
					симптом склонения головы у кроликов (даны дозы в мг/кг при внутривенном введении)	блокирование передачи возбуждения на икроножную мышцу у кошки (даны дозы в мг/кг при внутривенном введении)	деполяризация	угнетение деполяризации	стимулирующее действие	блок
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_8 \\ \\ \text{CO—} \\ \\ \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_{10} \\ \\ \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_{10} \\ \\ \text{CO—} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{ CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_2 \text{ CH}_2 \\ \quad \\ \text{O} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CO} \\ \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Br		20 мг/кг — угнетение на 30%	—	+	—	+
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_{10} \\ \\ \text{CO—} \\ \\ \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_{10} \\ \\ \text{CO—} \end{array}$	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br		Собака: 1 мг/кг	+	—	+	—
$\begin{array}{c} \text{CO—} \\ \\ (\text{CH}_2)_{10} \\ \\ \text{CO—} \end{array}$	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CO} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Br		20 мг/кг — нет эффекта	—	+	—	+

¹ За основу взята таблица, составленная Brücke (1956).

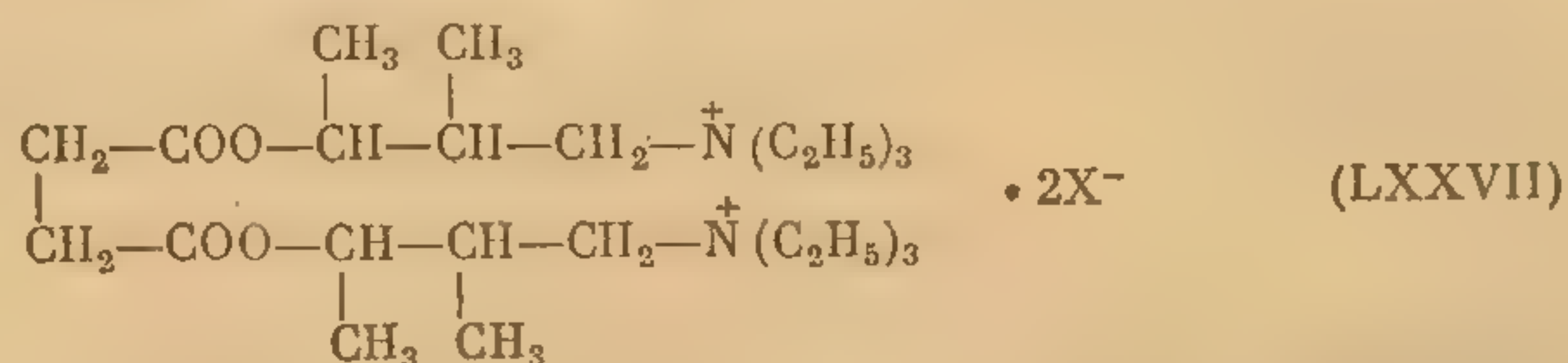
² Данные Р. С. Рыболовлева (1957).

например, аналогично последнему дитилин вызывает деполяризацию субсинаптической мембраны. При его введении людям наблюдаются мышечные подергивания, которые сменяются нервно-мышечным блоком, обусловленным стойкой деполяризацией концевой пластинки (подробнее об особенностях действия деполяризующих средств см. в главе 4). Эффект развивается быстро, но действует дитилин непродолжительно (несколько минут), так как быстро гидролизруется главным образом псевдохолинэстеразой (бутирилхолинэстеразой). Прозерин и эдрофоний усиливают действие дитилина. Недеполяризующие миорелаксанты, ионы кальция, адреналин являются антагонистами дитилина.

Дитилин относится к весьма эффективным курареподобным средствам. Он вызывает симптом склонения головы у кроликов в дозе 150—200 мкг/кг внутривенно. Передача возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошки блокируется в дозе 60—80 мкг/кг. При последовательном замещении в молекуле дитилина N-метильных радикалов N-этиль-

ными активностью прогрессивно снижается (Bovet, 1959). Так, бис-N-триэтильный аналог дитилина вызывает симптом склонения головы у кроликов лишь в дозе 12—18 мг/кг. Помимо понижения эффективности веществ, наблюдается изменение механизма действия. Так, Ginzel и соавторы (Ginzel, Klupp, Werner, 1952) показали, что моноэтильное производное дитилина вызывает у голубей кратковременную контрактуру только в больших дозах, тогда как ди- и триэтильные производные лишены этих свойств. Последние два соединения вызывают вялый паралич. Аналогичные зависимости были получены в опытах на изолированной прямой мышце живота лягушки.

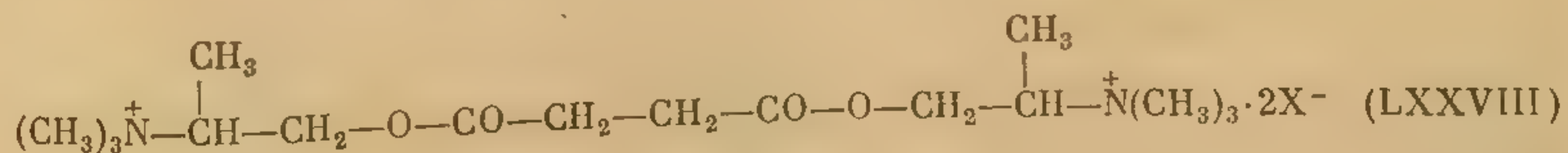
Для производных диалкиламинопропилового и разветвленного амилового аминоспиртов взаимоотношения могут меняться. Так, например, у α, β -диметил- γ -диалкиламинопропилового эфира янтарной кислоты бис-N-триэтиламиниевая соль (LXXVII) примерно в 4 раза эффективнее соответствующего бис-N-триметильного соединения. Аналогичные зависимости были отмечены для смешанных сложных эфиров янтарной кислоты (А. Л. Мнджоян и О. Л. Мнджоян, 1957).



При замене у дитилина одной N-метильной группы на бензильный или пара-нитробензильный радикал курареподобные свойства становятся менее выраженными. Моно-бензильное производное уступает дитилину в опытах на голубях примерно в 30 раз. Пара-нитробензильное производное оказалось в 8 раз менее активным по сравнению с d-тубокурарин-хлоридом (эксперименты на кошках). Действуют указанные соединения по типу d-тубокурарин-хлорида.

В целом разветвление этиленовой цепи, соединяющей карбоксильные группировки (например, за счет присоединения метильного радикала), значительно снижает активность веществ (примерно в 10 раз). Столь же неблагоприятно присоединение фенильных циклов (табл. 28; Bovet, 1959).

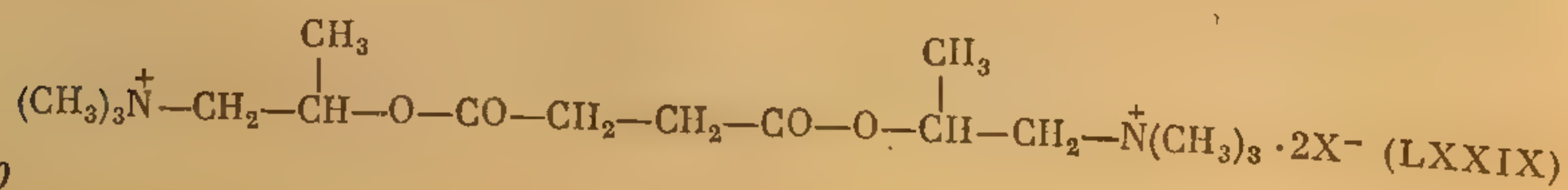
Активность метилхолинпиевых производных в значительной степени зависит от положения метильной группы (Rosnati, 1950; Vanderhaeghe, 1951). Так, сукцинил-бис- α -метилхолин (LXXVIII) по активности и механизму действия аналогичен дитилину.



Курареподобная активность фенилсукцинилхолинов

Номер вещества	Вещества	Курареподобная активность					Тип действия
		опыты на собаках (даны дозы в мг/кг)	симптом склонения го- ловы у кроликов (в мг/кг)	опыты на птицах		контрактура прямой мышцы живота у ля- гушки (мг/л)	
				дозы, в которых вещества вызы- вают контракту- ру (в мг/кг)	парализующее действие (мг/кг)		
1	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{—COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3 \end{array} \cdot 2\text{X}^-$	0,1	0,3	0,01	0,05	1,0	Деполари- зующий
2	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{—CH—COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{—COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3 \end{array} \cdot 2\text{X}^-$	5,0	10,0	0,02	0,05	1,0	Деполарп- зующий
3	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{—CH—COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{—CH—COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3 \end{array} \cdot 2\text{X}^-$	2,0	5,0	—	0,5	—	Антидепо- ляризу- ющий
4	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{—C—COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{—COO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3 \end{array} \cdot 2\text{X}^-$	5,0	5,0	—	2,0	—	Антидепо- ляризу- ющий

Если метильная группа находится в β -положении (LXXIX), активность существенно падает и вещество начинает действовать по типу d-тубокурарияхлорида.



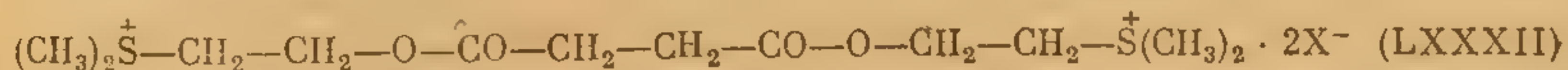
Исследование оптических изомеров α - и β -метилхолинов подтвердило низкую активность последних. Интересно, что (+) (+), (—) (—) и (+) (—) изомеры α -метилхолина, а также (+) (—) изомер β -метилхолина блокируют нервно-мышечную передачу по типу декаметония. Вместе с тем (+)(+) и (—)(—) изомеры β -метилхолина действуют аналогично d-тубокурарин-хлориду (Lesser, 1961).

Важную роль играет расположение карбоксильных групп. Сохраняя постоянным расстояние между четвертичными атомами азота, изменяя положение сложноэфирных группировок, можно получить заметные изменения в активности соединений (табл. 29; Fusco, Palazzo, Chiavarelli, Bovet, 1949).

Если заменить в молекуле дитилина один карбоксильный атом кислорода на атом серы (LXXX), то такое соединение имеет активность, аналогичную дитилину. Вместе с тем дийодметилат диметиламиноэтилового эфира дитиоянтарной кислоты (LXXXI) обладает менее выраженными курареподобными свойствами, чем дитилин (А. Л. Миджоян и О. Л. Миджоян, 1957).



Бис-сульфониевый аналог дитилина (LXXXII) уступает последнему примерно в 10 раз. В опытах на кроликах было показано, что он вызывает симптом склонения головы в дозе 2 мг/кг (Della, Bella, Vallani, Zuanazzi, 1956).



Бис-холиновые эфиры глутаровой (LXXV; $n=3$) и адипиновой (LXXV; $n=4$) кислот относятся к деполаризующим миорелаксантам. По активности они уступают дитилину в 2—3 раза, вызывая симптом склонения головы у кроликов в дозе 0,5 мг/кг. Действуют они непродолжительно, так как быстро гидролизуются, главным образом бутирилхолинэстеразой. Обладая выраженным стимулирующим влиянием на вегетативные ганглии и рецепторы синокаротидной зоны, эти вещества повышают артериальное давление. И в данном случае замещение N-триэтиламмониевых группировок на N-триэтиламмониевые сопровождается резким снижением курареподобной активности (в 20—40 раз). Одно временно меняется и механизм действия веществ (Bovet, 1949; Bovet, Bovet-Nitti, Guarino, Longo, Marotta, 1949; Fusco, Palazzo, Chiavarelli, Bovet, 1949; Bovet, Bovet-Nitti, Guarino, Longo, Fusco, 1951; Fusco,

ТАБЛИЦА 29

Значение расположения карбоксильной группы для курареподобной активности
бис-четвертичных аммониевых соединений

Структура веществ	Симптом склонения головы у кроликов (даны дозы в мг/кг при внутривенном введении веществ)
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \end{array} \cdot 2\text{I}^-$ <p style="text-align: center;"><i>Сукцинилхолин</i></p>	0,2
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \end{array} \cdot 2\text{I}^-$	0,1
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \end{array} \cdot 2\text{I}^-$ <p style="text-align: center;"><i>Адипилхолин</i></p>	0,5
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \end{array} \cdot 2\text{I}^-$	0,3—0,4
$\begin{array}{c} \text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \end{array} \cdot 2\text{I}^-$ <p style="text-align: center;"><i>Фталилхолин</i></p>	7
$\begin{array}{c} \text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \end{array} \cdot 2\text{Br}^-$	10
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \end{array} \cdot 2\text{I}^-$	Неактивно

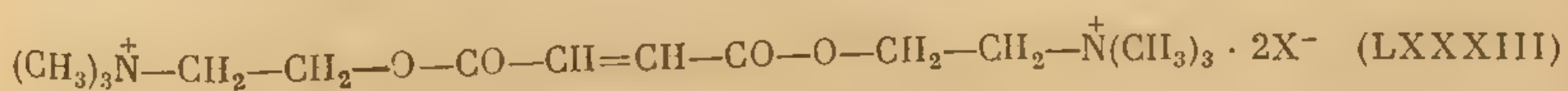
Rosnati, Bovet-Nitti, Bovet, 1951; Ginzel, Klupp, Werner, 1951a, b; 1952; Brücke, 1956; А. Л. Миджоян и О. Л. Миджоян, 1957; Р. С. Рыболовлев, 1957; Bovet, 1959, и др.).

Дихолиновые эфиры высших дикарбоновых кислот — пимелиновой (LXXV; $n=5$), пробковой (LXXV; $n=6$), азелаиновой (LXXV; $n=7$), себацпиновой (LXXV; $n=8$) вызывают симптом склонения головы у кроликов в дозах 1,5—3 мг/кг (Brücke, 1956; Р. С. Рыболовлев, 1957). У этих веществ преобладают п-холиномиметические свойства. В очень небольших дозах (10—50 μ г/кг) они стимулируют вегетативные ганглии и рецепторы синокаротидной зоны, повышают артериальное давление, сильно возбуждают дыхание. Одно из этих соединений — суберилдихолин (дихолиновый эфир пробковой кислоты) предложен в качестве рефлекторно действующего стимулятора дыхания. Он получил название субехолин (коркони; А. Л. Миджоян и О. Л. Миджоян, 1957; М. Я. Михельсон, Р. С. Рыболовлев, А. М. Горелик и И. В. Дардымов, 1957; Р. С. Рыболовлев, 1957). Субехолин по влиянию на дыхание превосходит лобелин примерно в 40 раз (Ginzel, Klupp, Werner, 1952; Brücke, 1956). Денервация каротидных синусов устраняет стимулирующий эффект субехолина на дыхание.

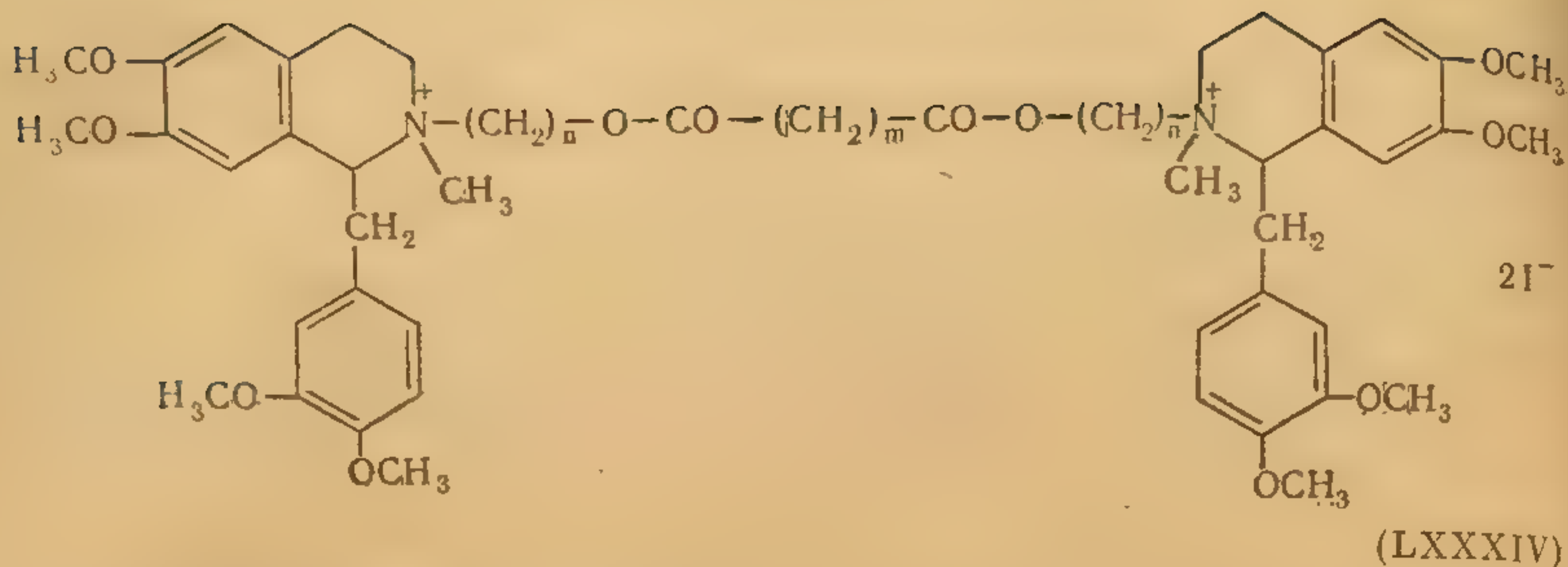
Азелаилдихолин и себацилдихолин по способности стимулировать вегетативные ганглии в 2—4 раза уступают субехолину. Еще менее выражены ганглиостимулирующие свойства у 1,10-декандикарбонилдихолина, который по блокирующему влиянию на нервно-мышечные синапсы примерно равноценен себацилдихолину (Klupp, Kraupp, Stormann, Stumpf, 1953; Brücke, 1956).

Бис-триэтиламмониевые аналоги дихолиновых эфиров дикарбоновых кислот с $n=5-10$ обладают очень низкой курареподобной активностью и представляют больший интерес в качестве ганглиоблокирующих средств.

По данным Bovet и сотрудников (1951), дихолиповый эфир ненасыщенной фумаровой кислоты (LXXXIII) обладает отчетливыми курареподобными свойствами, вызывая симптом склонения головы у кроликов в дозе порядка 0,5 мг/кг. Гидролизует он быстрее, чем дитилин.

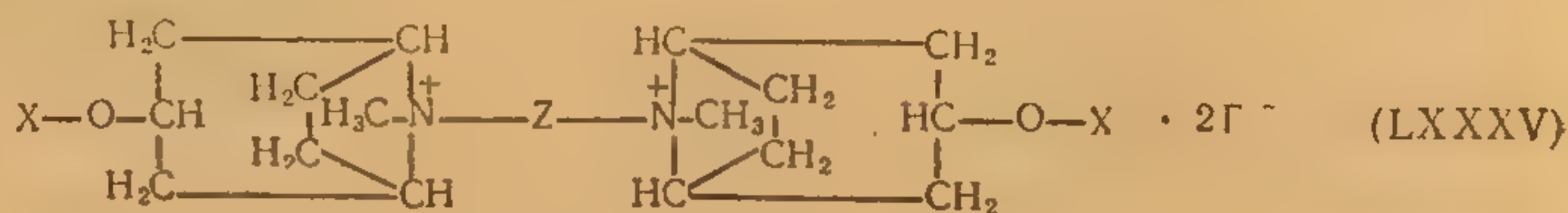


У некоторых бис-четвертичных аммониевых производных бис-эфиров алифатических дикарбоновых кислот атомы азота включены в гетероциклические структуры. Подобные соединения отличаются от дитилина тем, что они относятся к недеполяризующим миорелаксантам. В качестве примера могут быть названы бис-тетрагидропиридиниевые (LXXXIV) и бис-тропиниевые соединения (LXXXV).

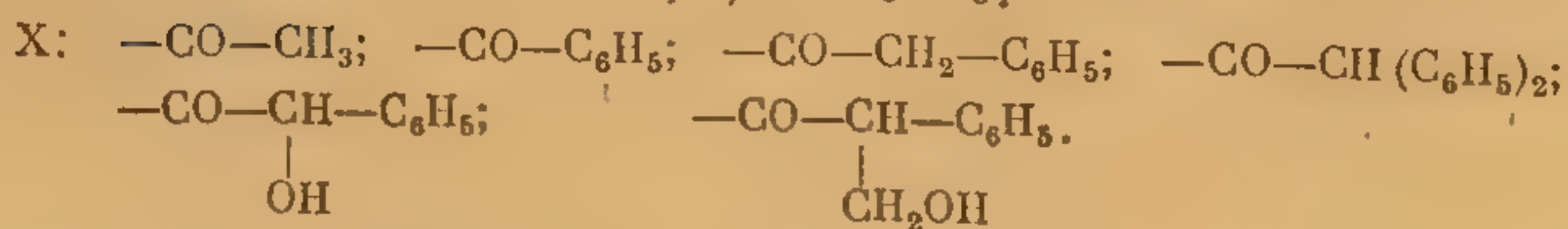
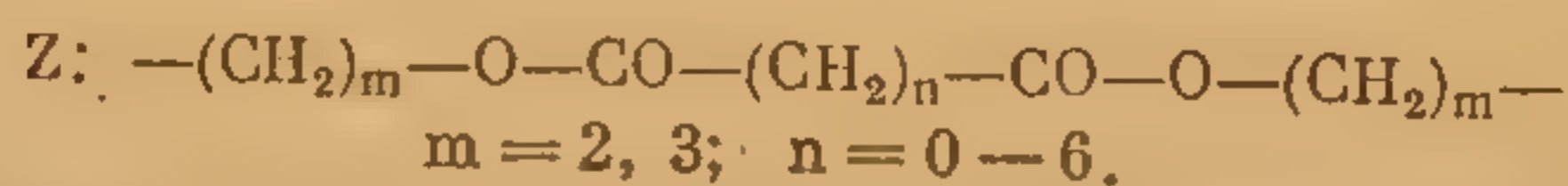


В ряду LXXXIV было показано, что при $n=3$ и $m=0$ вещество в эквивалентных дозах действует в 2 раза менее продолжительно, чем дитилин, уступая последнему по активности в 30—40 раз. По характеру вызываемого блока это соединение аналогично d-тубокурарин-хлориду (Collier, Gladych, Macauley, Taylor, 1958, 1959; Brittain, Collier, d'Arcy, 1961).

Haining с соавторами (Haining, Johnston, Smith, 1960; Haining, Johnston, 1962) изучили курареподобную активность симметричных бис-четвертичных тропеинов (LXXXV).



где:



В ряду фенилацетилтропеинов особенно детально были изучены соединения с $n=2$ (табл. 30). При значении n в пределах от 1 до 4 существенных изменений в активности не наблюдалось. При большем укорочении или удлинении длины цепи эффективность веществ снижалась. Отмечено, что сложный эфир щавелевой кислоты (DF-604) примерно в 60 раз уступает по курареподобной активности эфиру малоновой кислоты (DF-595). Сложный эфир адипиновой кислоты (DF-596) оказался более чем в 10 раз активнее эфира пропановой кислоты. Изменение n существенно

сказывается на продолжительности действия веществ. При $n=5$ (DF-621) или 6 (DF-635) они действуют более кратковременно, чем дитилин (опыты на кошках). При укорочении цепи (DF-595; DF-593) продолжительность блока увеличивается (вещества занимают промежуточное место между дитилином и пролактоном). Увеличение с 2 до 3 усиливает курареподобные свойства и уменьшает продолжительность действия.

Аналогичная направленность изменений в зависимости от значения n отмечена и для производных ацетил- и бензоилтропенов (табл. 30, I и II). Особенно активными во второй группе соединений оказались сложные эфиры адипиновой и пимелиновой кислот (DF-620 и DF-622). Они примерно соответствуют наиболее эффективным веществам из фенилацетилтропенового ряда, но действуют несколько более продолжительно.

Ацетилтропеновые соли оказались малоактивными.

Помимо расстояния между четвертичными атомами азота, большое значение имеет положение сложноэфирных группировок. Это нетрудно видеть при сопоставлении активности веществ с разным расстоянием между четвертичными атомами азота, но с различным положением групп $-\text{COO}-$ (сравни DF-723; DF-625; DF-596).

Испытанные соединения относятся к антидеполяризующим миорелаксантам. Их действие устраняется прозеринем. У цыплят они вызывают вялый паралич, обладают антиацетилхолиновым действием на прямую мышцу живота лягушки. Наряду с курареподобными свойствами отмечены бис-четвертичные тропены обладают гипотензивным эффектом.

Таким образом, эти вещества отличаются от дихолиновых эфиров α , ω -дикарбоновых кислот по механизму действия и по влиянию на артериальное давление. Как известно, дихолиновые эфиры α , ω -дикарбоновых кислот в отличие от тропеновых производных относятся к деполяризующим миорелаксантам и характеризуются способностью повышать артериальное давление.

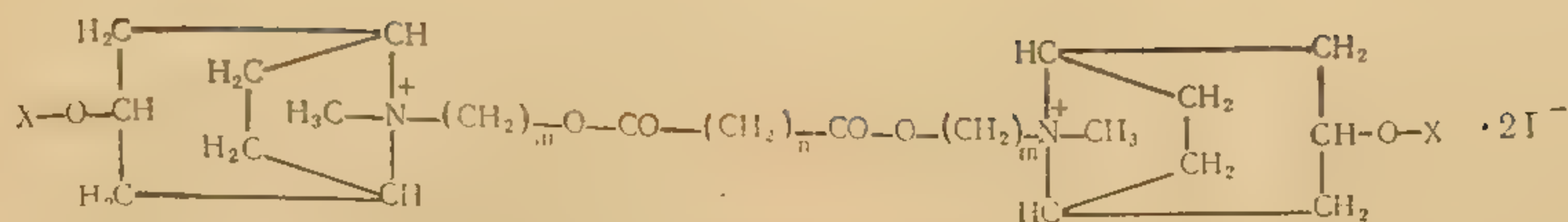
Производные карбаминовых кислот, амиды дикарбоновых кислот

Bovet с соавторами (Bovet, Bovet-Nitti, Guarino, Longo, Fusco, 1951; табл. 31) отметили, что сдвигание молекулы карбахолина приводит к образованию вещества (BC_4 ; LXXXVI; $n=0$), практически лишенного курареподобных свойств. Курареподобная активность мало выражена также при введении в центральную часть молекулы двух дополнительных метиленовых групп (BC_2 ; LXXXI; $n=2$; Herring a. Marsh, 1951). Вместе с тем угнетающее влияние карбахолина на нервно-мышечную передачу более интенсивно и продолжительно, чем у ацетилхолина. Такое сопоставление представляет интерес потому, что сдвигание молекулы ацетилхолина образует эффективное курареподобное вещество дитилин.

Относительная курареподобная активность бис-четвертичных
тропениновых соединений

Группы соединений	Номер (DF)	X	m	n	Г	Угнетение передачи возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошки ¹	
						относительная активность	относительная продолжительность действия
I	623	—CO—CH ₃	2	2	Br	0,2	++++
	632		2	4	Br	0,25	++++
	631		2	6	Br	0,4	++
II	619	—CO—C ₆ H ₅	2	1	Br	0,5	++++
	618		2	2	Br	0,7	++++
	620		2	4	Br	1,2	++++
	622		2	5	Br	1,3	++
	634		2	6	Br	0,2	+
III	604	—CO—CH ₂ —C ₆ H ₅	2	0	Br	0,2	
	595		2	1	Br	1,2	++++/++++
	593		2	2	Br	1,0	++++/++++
	769		2	3	Br	1,4	++++
	596		2	4	Br	1,0	++
	621		2	5	Br	0,4	+
	635		2	6	Br	<0,1	+
IV	696	—CO—CH ₂ —CH ₂ —C ₆ H ₅	2	4	Br	0,9	++
	767		3	4	Br	1,6	++++
	625		3	2	I	1,8	++++
	653		3	3	I	1,2	++
	646		3	4	I	0,6	+
VI	723 ⁶	—CO—CH ₂ —C ₆ H ₅	3	6	I	0,1	+
			4	0	Br	0,2	++++/++++
V	686	—CO—CH ₂ —C ₆ H ₅	2	2	Br	0,5	++++/++++
	(эпимер DF-593)						
	668		2	4	Br	0,8	+++
	(эпимер DF-596)						
	719		2	6	Br	0,2	+
	(эпимер DF-635)						

ТАБЛИЦА 30



Симптом склонения головы у кроликов				Влияние на прямую мышцу живота лягушки ²	Характер паралича у цыплят ³	Антагонизм с прозерином ⁴
активность (даны средние дозы в мг/кг со стандартной ошибкой)	продолжительность (среднее время в минутах со стандартной ошибкой)	условия введения веществ				
		скорость инфузии (мл/мин)	концентрация (мг/мл)			
				A		
				A		
				A		
				A		
0,33(0,07)	1,7(0,6)	0,5	0,3	A	B	
0,21(0,07)	1,9(0,7)	0,5	0,3	A	B	
0,23(0,03)	2,9(1,0)	1,0	0,3	A	B	
				A		
0,29(0,05)	2,1(0,5)	0,5	0,3	A	B	+
0,32(0,10)	2,0(0,5)	0,5	0,3	A	B	
0,15(0,03)	2,5(1,3)	0,5	0,3	A		
0,30(0,13)	1,5(0,6)	1,0	0,3	A	B	+
				A		
0,33(0,10)	2,1(1,2)	1,0	0,3	A		+
				A		
0,23(0,02)	2,5(1,0)	0,5	0,3	A		
				A		
				A		
1,53(0,26)	1,0(0,5)	1,0	2,0	A		
0,33(0,07)	4,6(3,6)	1,0	0,3	A		
0,17(0,02)	1,4(0,4)	0,5	0,3	A		
				A		

Группы соединений	Номер (DF)	Вещества	m	n	Г	Угнетение передачи возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошки	
						относительная активность	относительная продолжительность действия
	616	$\begin{array}{c} \text{COO}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}^+\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_3 \\ \\ (\text{CH}_2)_n \\ \\ \text{COO}-(\text{CH}_2)_m-\text{N}^+\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_3 \end{array} \cdot 2\Gamma^-$	2	4	Br	0,6	+ / + + +
	628	$\begin{array}{c} \text{COO}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}^+\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ (\text{CH}_2)_n \\ \\ \text{COO}-(\text{CH}_2)_m-\text{N}^+\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \cdot 2\Gamma^-$	2	4	Br	<0,2	
	41	$\begin{array}{c} \text{HC} \quad \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{N}^+ \text{---} \text{CH}_2 \quad \\ \quad \quad \\ \text{HC} \quad \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{HC} \quad \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{N}^+ \text{---} \text{CH}_2 \quad \\ \quad \quad \\ \text{HC} \quad \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$ $(\text{CH}_2)_{10} \cdot 2\text{Br}^-$				0,8	+ + + + / + + + + +

Продолжение

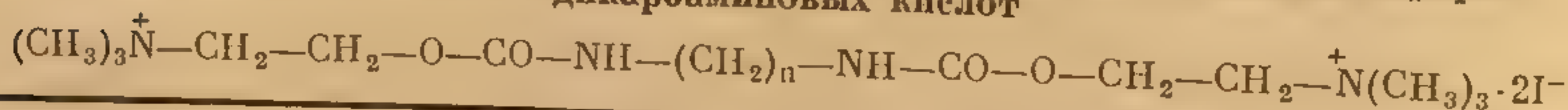
Симптом склонения головы у кроликов				Влияние на прямую мышцу живота лягушки ²	Характер паралича у цыплят ³	Антагонизм с прозергином ⁴
активность (даны средние дозы в мг/кг со стандартной ошибкой)	продолжительность (среднее время в минутах со стандартной ошибкой)	условия введения веществ				
		скорость инфузии (мл/мин)	концентрация (мг/мл)			
				К	С	
				А	С В	
0,24 (0,06)	3,6 (2,0)	0,5	0,2		В	+

Продолжение

Группы соединений	Номер (DF)	Вещества	m	n	Г	Угнетение передачи возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошки ¹	
						относительная активность	относительная продолжительность действия
		Флакседил триэтилийодид					+++++/
		d-Тубокурарин-хлорид					+++++
		Сукцинилхолин-хлорид					++

¹ Наркоз: хлоралоза 50 мг/кг с уретаном 500 мг/кг внутривенно. Седалищный нерв раздражали супрамаксимальными прямоугольными стимулами (<1 мсек). Испытуемые вещества вводили внутривенно. Активность и продолжительность действия веществ сравнивали с DF-596. По активности DF-596 примерно в 2 раза уступает d-тубокурарин-хлориду, а по продолжительности действия соответствует сукцинилхолину (дителину).

ТАБЛИЦА 31
Курареподобная активность в ряду производных бис-холиновых эфиров дикарбаминных кислот



Номер вещества	n	Френико-диафрагмальный препарат крысы (даны ЭД ₅₀ в мкг/мл)	Прямая мышца живота лягушки (даны дозы в мкг/мл эквивалентные 1 мкг/мл ацетилхолина)	Угнетение передачи с седалищного нерва на икроножную мышцу у наркотизированных кошек (мг/кг)	Относительная парализующая активность на интактных собаках (активность декаметония = 1)
BC ₄	0	200	6—8	Не влияет	
BC ₂	2	100	—	>400	
BC ₁₂	4	4—4,5	20	50—70	0,62
BC ₁₆	6	2,5—3,0	2,5	7—10	3,10
BC ₉	8	2,5—3,0	2,0	10—15	1,50
BC ₁₄	10	1,5—2,0	0,5	15—20	0,45

Cheymol и соавторы (Cheymol, Delaby, Najer, Gay, 1952; Cheymol, 1953; Cheymol, Delaby, Chabrier, Najer, Bourillett, 1954; табл. 32) ис-

Продолжение

Продолжение

Симптом склонения головы у кроликов				Влияние на прямую мышцу живота лягушки ²	Характер паралича у цыплят ³	Антагонизм с прозерин ⁴
активность (даны средние дозы в мг/кг со стандартной ошибкой)	продолжительность (среднее время в минутах со стандартной ошибкой)	условия введения веществ				
		скорость инфузии (мл/мин)	концентрация (мг/мл)			
0,43 (0,08)	5,5 (1,3)	0,5	0,5			
0,18 (0,04)	8,2 (3,3)	0,5	0,2			
0,32 (0,07)	2,7 (0,7)	1,0	0,3			

² К — контрактура, А — антагонизм с ацетилхолином.

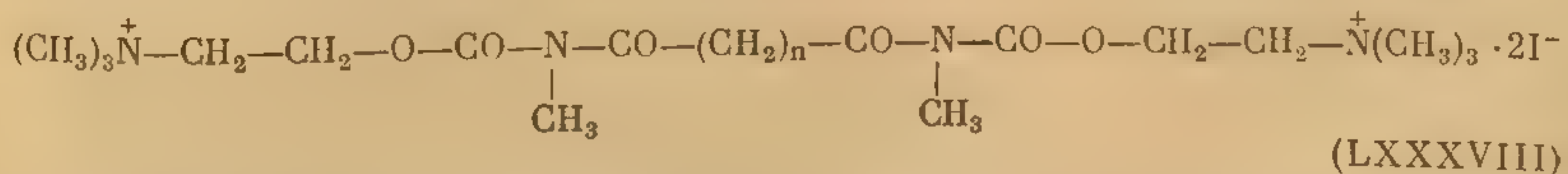
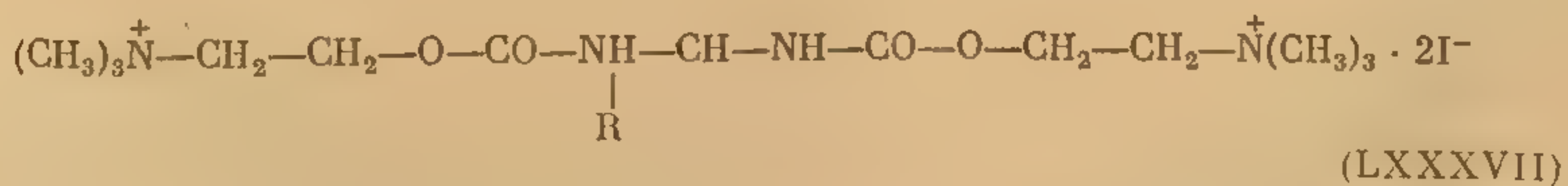
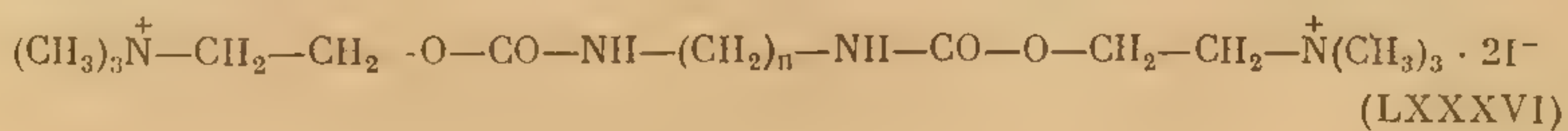
³ С — спастический, В — вялый паралич.

⁴ Наличие антагонизма отмечено (+).

⁵ По сравнению с d-тубокурарин-хлоридом.

⁶ N,N'-6,7-диоксо-5,8-диоксадодекаметилеи-бис (3-фенилацетокситропаний бромид).

следовали бис-четвертичные аммониевые соединения, имеющие следующие структуры:



Были изучены курареподобные свойства, холиномиметическая и антипсевдохолинэстеразная активность, а также токсичность веществ.

Курареподобная активность бис-карбамонитринов
 $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2 \text{ A}-(\text{CO})_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2 \text{ 2X}$

Таблица 22

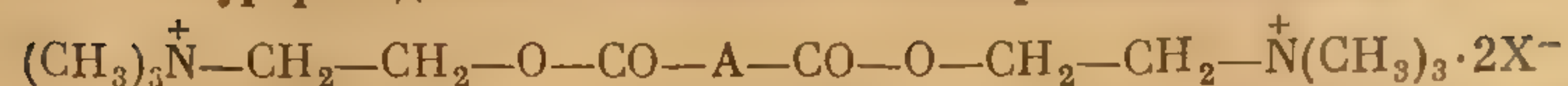
Номер Соед.	A	ЛД ₅₀ 3-месячные мыши (г/кг)	Курареподобная активность (по данным в литературе и в эксперименте)			Мутагенная активность (по данным Д.И. Менделеева)	Средняя токсичность (по данным Д.И. Менделеева)	Средняя токсичность (по данным Д.И. Менделеева)	Полное действие (по данным Д.И. Менделеева)	ЛД ₅₀ 3-месячные мыши (г/кг)
			Средняя токсичность (по данным Д.И. Менделеева)	Средняя токсичность (по данным Д.И. Менделеева)	Средняя токсичность (по данным Д.И. Менделеева)					
600	-NH-NH-	20	22,5	1,55	2,4	0	0	0,001		40
601	-NH-CH ₂ -NH-	1,15	0,67	1,34	2,09	0	0	0,005		200
602	-NH-(CH ₂) ₂ -NH-	1,15	1,15	2,0	3,15	0	0	0,01		10
603	-NH-(CH ₂) ₃ -NH-	1,2	0,2	2,2	3,1	0	0			5
604	-NH-(CH ₂) ₄ -NH-	0,5	0,32	0,95	1,22	0	0	0,005		1
605	-NH-(CH ₂) ₅ -NH-	0,27	0,14	0,35	0,40	0	0	0,008		
606	-NH-(CH ₂) ₆ -NH-	0,13	0,034	0,68	0,12	0	0	0,01		0,5
607	-NH-(CH ₂) ₇ -NH-	0,175	0,029	0,078	0,105	0	0	0,018		0,15
610	-NH-(CH ₂) ₁₀ -NH-	0,5	0,09	0,23	0,33	0	0	0,0005		0,2

621	-NH-CH ₂ -NH- CH ₃	8,4								
622	-NH-CH ₂ -NH- CH ₂ -CH ₃	60	35	89,2	114,7			0,002		
623	-NH-CH ₂ -CH ₂ -NH- CH ₃	7,5	6,70	23,7	27,2	0		0,007		20
631	-NH-CH ₂ -NH- C ₆ H ₅	4	2,6	5,02	5,88			0,05		60
640	-N-CO-CO-N- CH ₃ CH ₃	39	52			0	0			
642	-N-CO-(CH ₂) ₂ -CO-N- CH ₃ CH ₃	8,5	5,4	14,4	19,4	0	0	0,0002		150
644	-N-CO-(CH ₂) ₄ -CO-N- CH ₃ CH ₃	7,5	4,98	16,3	20,3	0	0	0,0001		200
648	-N-CO-(CH ₂) ₈ -CO-N- CH ₃ CH ₃	6	4,9	11,4	15,7	0	0	0,0005		110

1 Собакам под хлоралозным наркозом вводилась доза, соответствующая ЛД₅₀ для мышей на каждый килограмм веса.

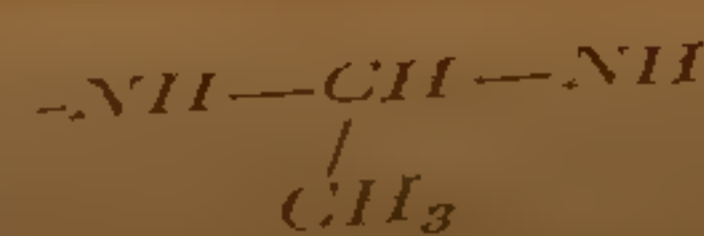
2 Условия аналогичны предыдущим. Определялось никотиномиметическое действие (вещества испытывались на фоне атропина).

Курареподобная активность бис-карбамоилхолинов



Номер (Н. С.)	А	ЛД ₅₀ в мг/кг для белых мышей при внутривенном введении веществ	Курареподобная активность (даны дозы в мг/кг при внутривенном введении кроликам)			Миотический эффект при инстиляции кроликам 1% раствора	Саливация (кролики)	Снижение артериального давления (активность ацetylхолина=1) ¹⁾	Повышение артериального давления (активность адреналина=1) ²⁾	Антисвохолинестерное действие (угнетение на 25%). Даны дозы в мг
			симптом склонения головы	остановка сердца	остановка дыхания					
600	—NH—NH—	30	33,5	193	204	0	++	0,0001		400
601	—NH—CH ₂ —NH—	1,15	0,67	1,34	2,09	0	0	0,0005		200
602	—NH—(CH ₂) ₂ —NH—	1,45	1,15	2,36	3,35	0	0	0,001		10
603	—NH—(CH ₂) ₃ —NH—	1,2	0,82	2,2	3,01	0	0			5
604	—NH—(CH ₂) ₄ —NH—	0,5	0,32	0,95	1,22	0	0		0,006	1
605	—NH—(CH ₂) ₅ —NH—	0,27	0,14	0,35	0,40	0	+		0,008	
606	—NH—(CH ₂) ₆ —NH—	0,13	0,034	0,08	0,12	0	0		0,01	0,5
607	—NH—(CH ₂) ₇ —NH—	0,175	0,029	0,078	0,105	0	0		0,018	0,15
610	—NH—(CH ₂) ₁₀ —NH—	0,5	0,09	0,23	0,33	0	0		0,0005	0,2

621



10

8,4

28,8

32,8

0

1-1

0,015

80

60

35

89,2

114,7

0,002

621	$\begin{array}{c} \text{—NH—CH—NH—} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	10	8,4	28,8	32,8	0	++	0,015		80
622	$\begin{array}{c} \text{—NH—CH—NH—} \\ \\ \text{CH}_2\text{—CH}_3 \end{array}$	60	35	89,2	114,7	+	+++	0,002		
623	$\begin{array}{c} \text{—NH—CH—CH}_2\text{—NH—} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	7,5	6,70	23,7	27,2	0			0,0007	20
631	$\begin{array}{c} \text{—NH—CH—NH—} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	4	2,6	5,02	5,88	+	++	0,05		60
640	$\begin{array}{c} \text{—N—CO—CO—N—} \\ \qquad \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{CH}_3 \end{array}$	39	52			0	0			
642	$\begin{array}{c} \text{—N—CO—(CH}_2\text{)}_2\text{—CO—N—} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \qquad \qquad \text{CH}_3 \end{array}$	8,5	5,4	14,4	19,4	0	0°	0,0002		150
644	$\begin{array}{c} \text{—N—CO—(CH}_2\text{)}_4\text{—CO—N—} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \qquad \qquad \text{CH}_3 \end{array}$	7,5	4,98	16,3	20,3	0	0	0,0001		200
648	$\begin{array}{c} \text{—N—CO—(CH}_2\text{)}_8\text{—CO—N—} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \qquad \qquad \text{CH}_3 \end{array}$	6	4,9	11,4	15,7	0	0	0,0005		110

¹ Собакам под хлоралозным наркозом вводилась доза, соответствующая ЛД₅₀ для мышей на каждый килограмм веса.

² Условия аналогичны предыдущим. Определялось никотиномиметическое действие (вещества испытывались на фоне атропина).

В группе веществ типа LXXXVI было показано, что курареподобные свойства достигают максимума при $n=6$ и 7 (табл. 32). По симптому склонения головы у кроликов эти соединения (№ 606 и № 607) примерно в 6 раз активнее d-тубокурарин-хлорида и сукцинилхолина, которые вызывают указанный эффект в дозе 0,2 мг/кг внутривенно. Таким образом, в этой группе соединений оптимальное расстояние между четвертичными атомами азота соответствует 16—17 атомам.

В работе Klupp и соавторов (Klupp, Kraupp, Stormann, Stumpf, 1953; Kraupp, Klupp, Stormann, Stumpf, 1954) также были испытаны соединения, имеющие структуру LXXXVI при $n=0, 2, 4, 6, 8, 10$. Изучалось их влияние на френико-диафрагмальный препарат крысы, прямую мышцу живота лягушки, на нервно-мышечную передачу у наркотизированных кошек, тонус мышц у голубей и интактных собак. Наиболее активное вещество при $n=6$, т. е. с 16 атомами между четвертичными атомами азота (BC_{16} — табл. 31), в опытах на кошках и собаках оказалось более активным миорелаксантом, чем декаметоний (примерно в 3 раза). Действует оно продолжительнее декаметония. Это соединение (см. также № 606, табл. 32) обладает деполяризующими свойствами: оно вызывает контрактуру мышц у голубей и сокращение прямой мышцы живота лягушки. Прозерин (0,1 мг/кг внутривенно) и тензилон (0,4 мг/кг внутривенно) усиливают эффекты этого вещества. Конго-рот и моранил (по 100 мг/кг внутривенно) не изменяют действия соединения № 606. При замещении у № 606 триметиламмониевых группировок триэтиламмониевыми вещество начинает действовать по типу d-тубокурарин-хлорида. Активность его при этом снижается (вызывает симптом склонения головы у кроликов в дозе 0,65 мг/кг).

Применение веществ в больших дозах, превышающих миопаралитические в 10—30 раз, сопровождается возбуждением вегетативных ганглиев.

Все изученные соединения (табл. 31) являются ингибиторами истинной и ложной холинэстеразы. Максимальной антихолинэстеразной активностью обладает BC_9 (близкой к таковой эзерина).

BC_9 , BC_{16} и BC_{14} на изолированном по Штраубу сердце лягушки и на изолированном тонком кишечнике морской свинки устраняют эффекты ацетилхолина.

Соединение LXXXVI с $n=6$ известно под названием имбретил (карболоний бромид). Он относится к наиболее активным деполяризующим миорелаксантам. У людей имбретил примерно эквивалентен декаметонию, но действует более продолжительно. Освобождения гистамина имбретил не вызывает. Имеет антихолинэстеразные и некоторые атропиноподобные свойства. Нежелательных эффектов на сердечно-сосудистую систему не оказывает. Используется он при длительных операциях и при лечении столбняка.

Разветвление цепи у центрального атома углерода (LXXXVII) за счет метильного или этильного радикалов сказывается отрицательно на активности веществ. Так, например, № 621 (табл. 32) в 12 раз уступает неразветвленному аналогу № 601. Удлинение алифатического радикала еще больше снижает активность (сравни № 622 и 621). Присоединение фенильного остатка оказывает менее отрицательное влияние, чем алифатические радикалы (сравни № 631 с № 621 и 622).

Соединения типа LXXXVIII характеризуются маловыраженным влиянием на нервно-мышечную передачу (см. табл. 32).

Замещение N-метильных радикалов N-этильными сопровождается снижением эффективности веществ в отношении нервно-мышечных спазмов и изменением механизма их действия. Показано, что N-триэтильные производные дикарбампиновых кислот относятся к недеполяризующим веществам. Замещение двух N-метильных групп циклогексильным радикалом заметно понижает курареподобные свойства. Аналогичный эффект наблюдается для N-морфолиновых производных дикарбампиновых кислот, а также при замещении N-метильного радикала бензильным или ацетонильным.

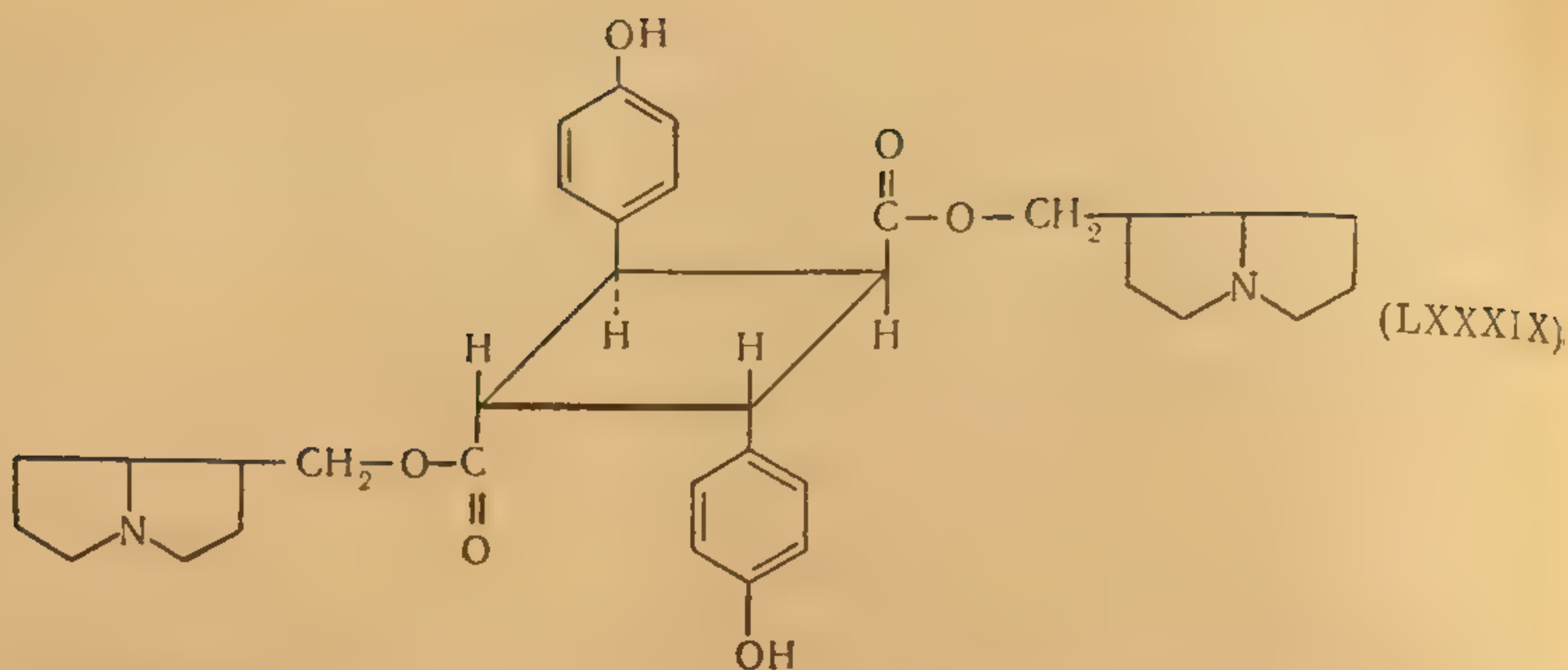
Все эти соединения обладают значительно меньшей курареподобной активностью по сравнению с бис-N-триметиламмониевым аналогом (Brücke, 1956).

Диамиды алифатических дикарбоновых кислот характеризуются низкой курареподобной активностью. Так, например, если в молекуле дитиолина только один атом кислорода заменить на NH-группу, эффективность и продолжительность действия вещества несколько увеличивается. Замещение обоих атомов кислорода иминогруппами сказывается неблагоприятно. Получаемый при этом диамид незначительно угнетает нервно-мышечную передачу (Bovet, Bovet-Nitti, Guarino, Longo, Fusco, 1951; А. Л. Миджоян и О. Л. Миджоян, 1957).

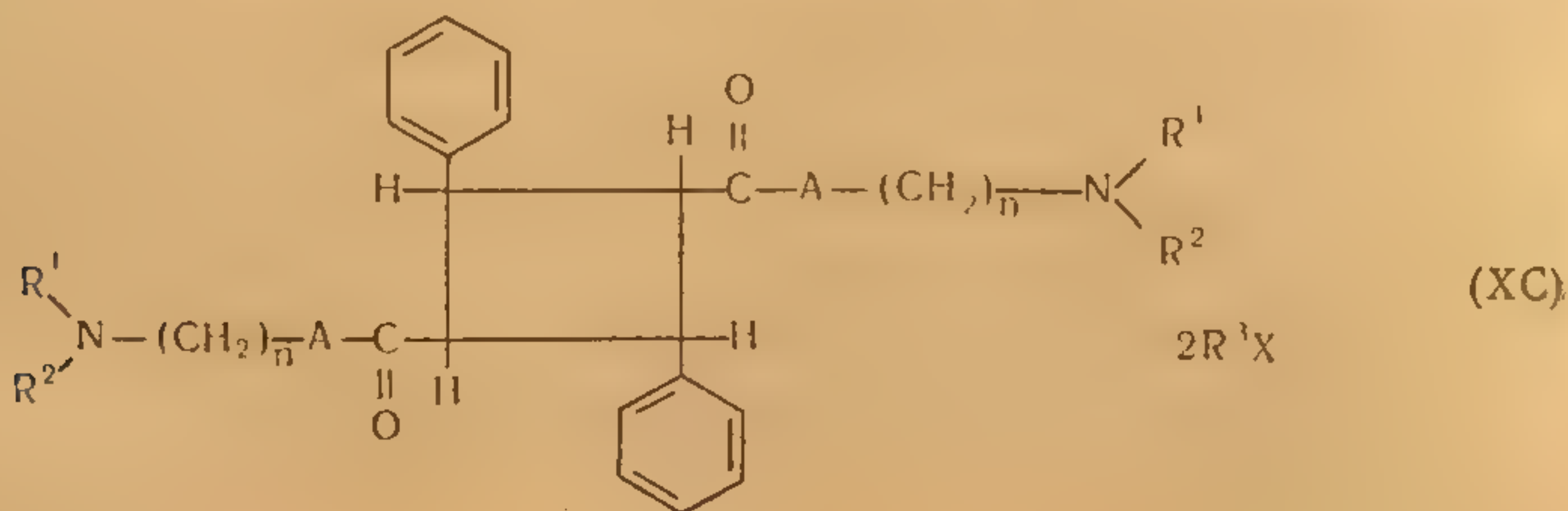
2. Аликлические производные

Большой интерес представляют миорелаксанты в ряду бис-четвертичных аммониевых производных 1,3-дифенил-циклобутан-2,4-дикарбоновых кислот. Поводом для синтеза этой группы соединений послужили данные о курареподобной активности алкалоида тезина (и его дийодметилата), выделенного из растения *Thesium Minkwitzianum* (А. П. Арендарук, 1953; М. Д. Машковский, 1955).

Тезин (LXXXIX) представляет собой ди-d-изоретронеканоловый эфир п-п'-диокси- α -труксилловой кислоты (А. П. Арендарук и А. П. Сколдинов, 1960а).



В дальнейшем были осуществлены синтез и фармакологические исследования аналогичных соединений, имеющих структуру ХС (А. П. Арендарук, Л. А. Кравчук, А. П. Сколдинов и Д. А. Харкевич, 1963; Д. А. Харкевич и Л. А. Кравчук, 1963; Д. А. Харкевич, 1966, 1965а, 1966а, б, в; А. П. Арендарук, А. П. Сколдинов и Д. А. Харкевич, 1965).



где: $A = -O-, -NH-$

$n = 2, 3, 4, 5, 7$

$R^3X = HCl, CH_3I, C_2H_5I, nC_3H_7I$

$NR^1R^2 = -N(CH_3)_2, -N(CH_3)(C_2H_5); -N(C_2H_5)_2;$

$-N$ -пирролидил; $-N$ -пиперидил;

$-N$ -морфолил.

Бис-третичные амины в виде хлористоводородных солей оказались практически неэффективными. Поэтому основное внимание было уделено бис-четвертичным аммониевым соединениям. В структуре этих веществ изменялось расстояние между катионными центрами. Выяснялось значение различных радикалов, связанных с четвертичными атомами азота. Кроме того,

были испытаны бис-четвертичные соли стереоизомерных труксилловых кислот, а также некоторые стереоизомеры, имеющие асимметрический атом в боковых цепях. Сравнительная активность веществ изучалась в следующих экспериментах. В опытах на кроликах по симптому склонения головы устанавливалась средняя эффективная доза ($ЭД_{50}$) с доверительными границами. На децеребрированных кошках определялось влияние веществ на нервно-мышечную передачу. Седалищный нерв раздражался супраксимальными прямоугольными стимулами с частотой 1 стимул в секунду и продолжительностью каждого стимула 0,5 мсек. Сокращенияикроножной мышцы регистрировали в полунизометрическом режиме.

О значении расстояния между четвертичными атомами азота можно судить по изменению курареподобной активности в ряду йодметилатов — бис-диэтиламиноалканольных и бис-пиперидилалканольных производных α -труксилловой кислоты (табл. 33). Наиболее эффективны соединения с $n=3$. При $n=4$ и 5 активность меняется незначительно, что, по-видимому, связано со значительной гибкостью молекулы. Вместе с тем при увеличении n до 7 или при уменьшении до 2 эффективность веществ заметно снижается.

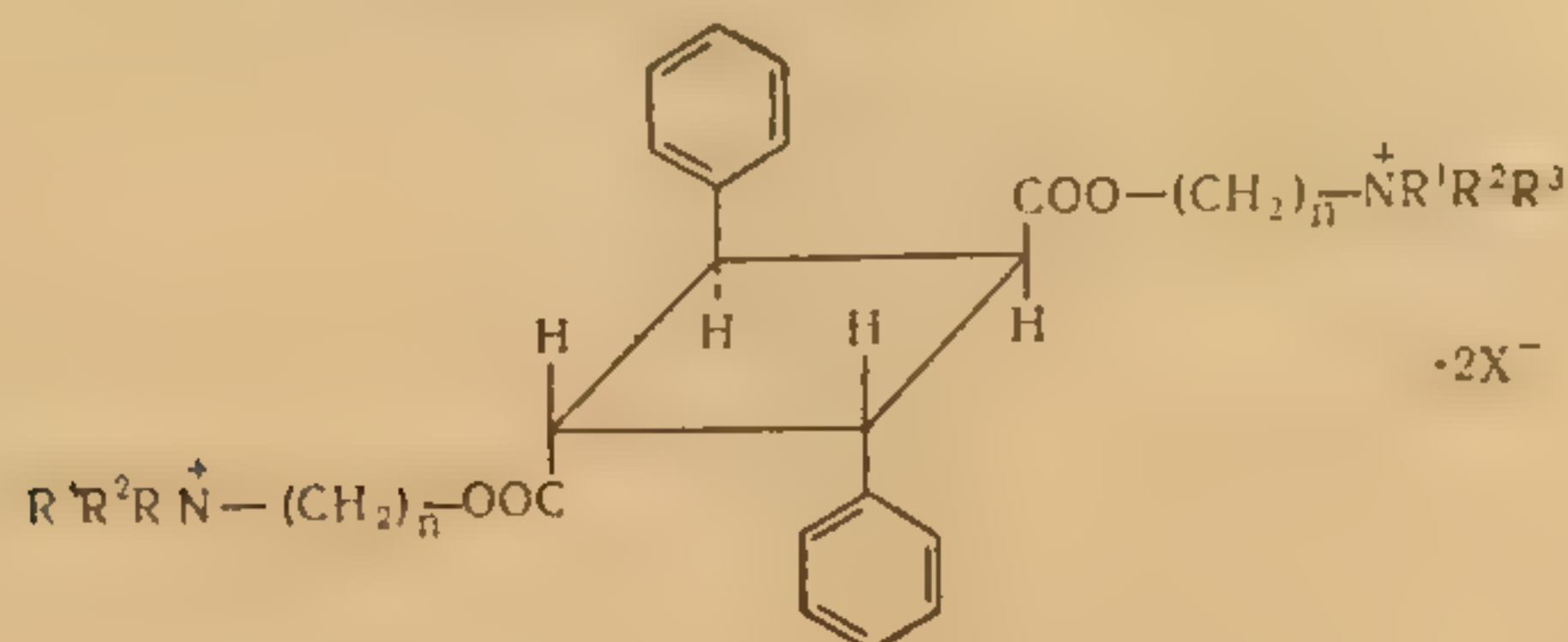
Как известно, курареподобные свойства в значительной степени зависят от характера радикалов при четвертичных атомах азота. Они оказывают влияние на активность веществ, изменяя геометрическую конфигурацию оиевых группировок, а также воздействуют на концентрацию заряда в катионных центрах.

Бис-йодметилаты диметиламиноалкиловых эфиров α -труксилловой кислоты характеризуются относительно низкой эффективностью (табл. 33). Постепенная замена N-метильных групп на N-этильные сопровождается повышением активности. Особенно выраженные курареподобные свойства присущи бис-пиперидиниевым и бис-пирролидиниевым соединениям. N-метил- и N-этилпиперидиниевые соли эквивалентны. N-этилпирролидиниевое соединение несколько более активно, чем N-метилпирролидиниевое. Бис-метилморфолинийевые соли оказались сравнительно малоэффективными, что, по-видимому, связано с характером распределения заряда в катионных центрах.

Для выяснения роли пространственного строения той части структуры, которая разделяет четвертичные атомы азота, были испытаны некоторые производные стереоизомерных α -, ϵ - и γ -труксилловых кислот (табл. 34). При этом было показано, что наиболее эффективны дериваты α -труксилловой кислоты, затем следуют бис-четвертичные соли ϵ -труксилловой кислоты и наименее активны бис-четвертичные аммониевые соли γ -труксилловой кислоты.

Интересны данные о курареподобной активности бис-четвертичных производных амидов труксилловых кислот. Так, было установлено, что бис-диэтилметиламмониевое производное бис-амида α -труксилловой кис-

ТАБЛИЦА 33

Сравнительная курареподобная активность производных α -труксилловой кислоты

Порядковые номера	n	NR ¹ R ²	R ³ X	Растворимость в воде при 20° в %	Курареподобная активность при внутривенном введении веществ	
					по угнетению передачи возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошек ¹	по симптому склонения головы у кроликов ²
1	2	N(C ₂ H ₅) ₂	HCl	> 3	Не активен	
2	2	N(CH ₃) ₂	CH ₃ I	0,3	1 500—1 700	545(519÷588)
3	2	N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃ I	2,0	600—700	170(147,8÷195,5)
4	2	Пиперидил	CH ₃ I	0,8	600—750	73(62÷84,7)
5	3	N(CH ₃) ₂	HCl	> 3	Не активен	
6	3	N(CH ₃) ₂	CH ₃ I	1,4	600—800	255(232,8÷279,2)
7	3	N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅ I		250—350	78(55,7÷109,2)
8	3	N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃ I	1,08	150—250	37,5(32,4÷43,3)
9	3	N(C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅ I	0,3	120—150	34(31,6÷36,5)
10	3	Пирролидил	CH ₃ I	0,2	130—170	31,5(28,8÷34,3)
11	3	Пирролидил	C ₂ H ₅ I	0,5	120—140	24,2(21,8÷26,9)
12	3	Пиперидил	CH ₃ I	0,15	110—150	22,5(15,6÷32,4)
13	3	Пиперидил	C ₂ H ₅ I	0,5	130—160	21,7(17,3÷27,1)
14	3	Морфолил	CH ₃ I	0,7	300—500	81(74,5÷88)
15	4	N(C ₂ H ₅) ₂	HCl	> 3	Не активен	
16	4	N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃ I	5,0	250—350	48(41,3÷55,6)
17	4	Пирролидил	CH ₃ I	0,1	120—170	46(41÷51,5)
18	4	Пирролидил	C ₂ H ₅ I	0,5	140—170	37,5(33,6÷41,7)
19	4	Пиперидил	CH ₃ I	0,1	150—200	46(43,3÷48,7)
20	4	Пиперидил	C ₂ H ₅ I	0,5	150—180	41(39÷43)

¹ Даны примерные дозы веществ в микрограммах на килограмм.² Даны средние эффективные дозы (ЭД₅₀) в микрограммах на килограмм с доверительными границами.

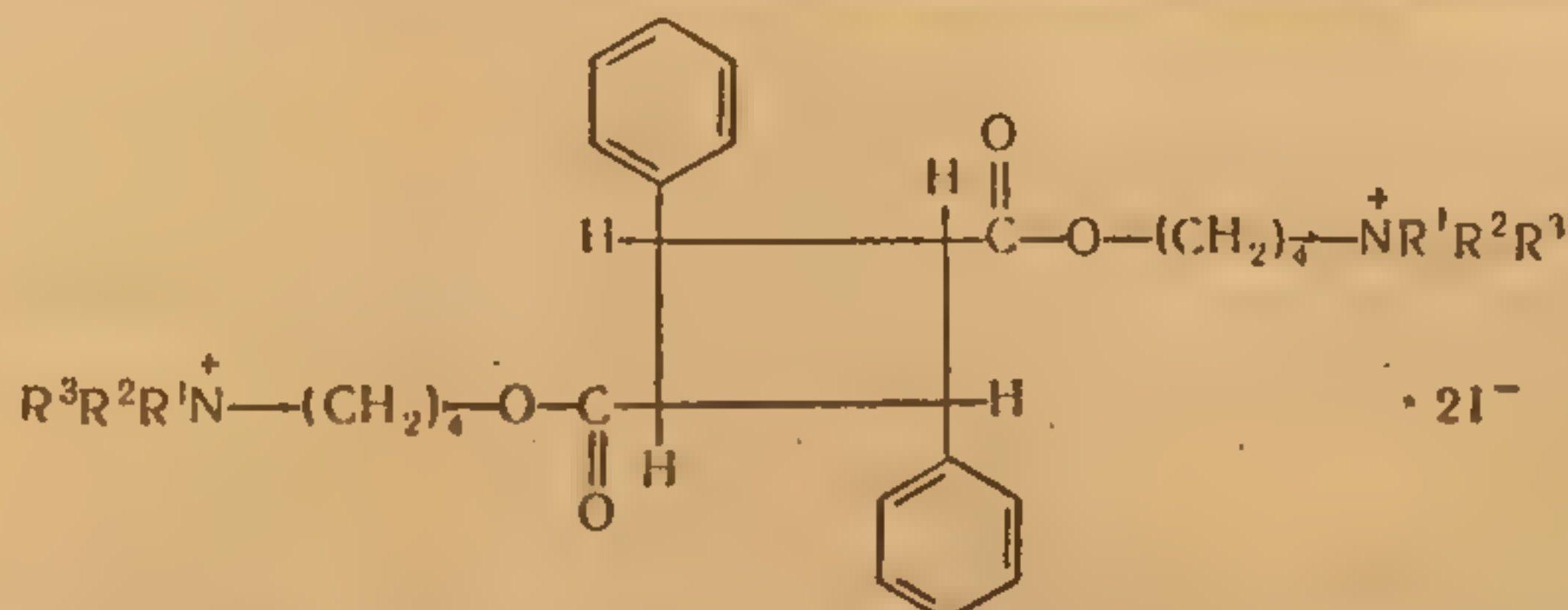
Продолжение

Порядковые номера	п	NR ¹ R ²	R ³ X	Растворимость в воде при 20° в %	Курареподобная активность при внутривенном введении веществ	
					по угнетению передачи возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошек	по симптому склонения головы у кроликов
21	4	Пиперидил	Толуолэтан-сульфонат	3	200—250	52(44,8÷60,3)
22	4	Морфолил	CH ₃ I	0,26	400—500	181(152,1÷215,4)
23	5	N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃ I	0,6	130—150	43,5(37,2÷49,6)
24	5	Пиперидил	CH ₃ I	0,17	200—250	48(42,8÷53,7)
25	5	Пиперидил	C ₂ H ₅ I	0,2	170—190	57(52÷62,4)
26	7	N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃ I	0,5	500—600	98(87,5÷109,7)
27	7	Пиперидил	CH ₃ I	0,1	1 000—1 200	140(107,6÷182)

³ Гигросковичен.

ТАБЛИЦА 34

Значение пространственной конфигурации центральной части молекулы



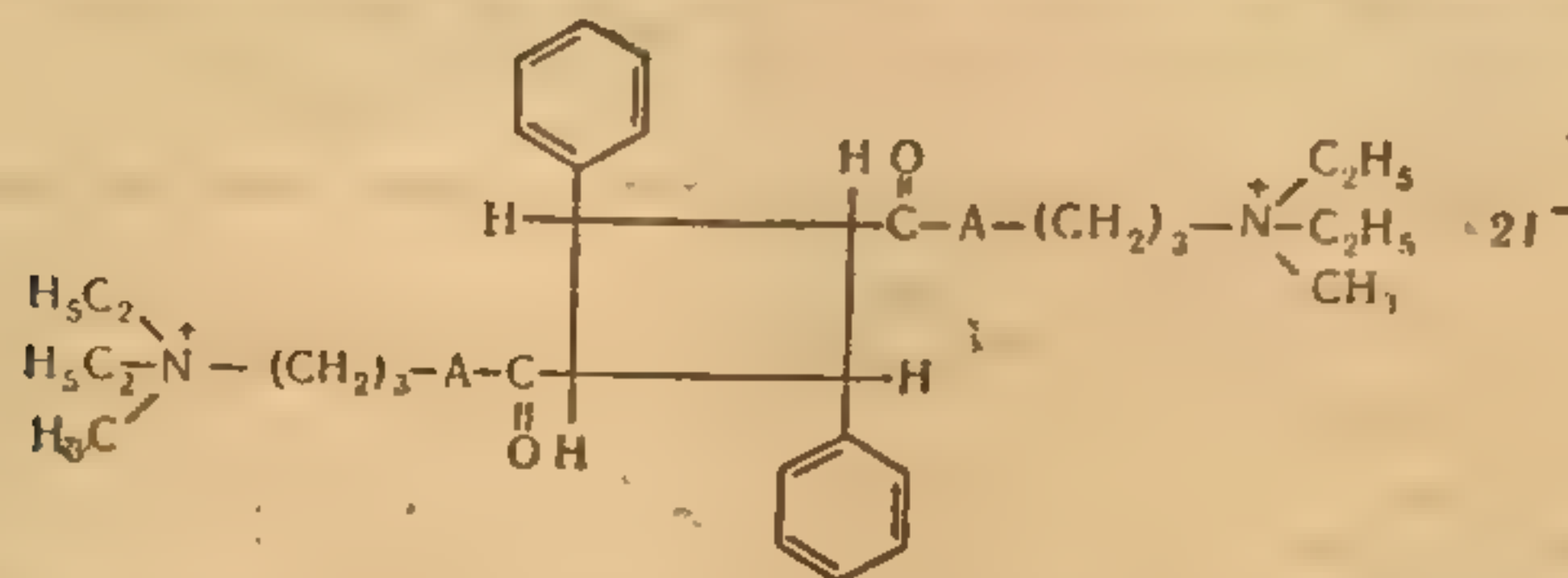
Стереоконфигурация труксилловых кислот	NR ¹ R ² R ³ = NCH ₃ (C ₂ H ₅) ₂		NR ¹ R ² R ³ = N-метилпиперидиний	
	курареподобная активность (даны дозы в мкг/кг при внутривенном введении)		курареподобная активность (даны дозы в мкг/кг при внутривенном введении)	
	по симптому склонения головы у кроликов ¹	по блокированию передачи возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошек	по симптому склонения головы у кроликов ¹	по блокированию передачи возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошек
α	48 (41,3÷55,7)	250—350	46 (43,3÷48,7)	150—200
ε	130 (110,1÷153,4)	400—500	110 (104,7÷115,5)	200—250
γ	250 (236,9÷263,7)	600—1 000	153 (136÷171,4)	400—500

¹ Средние эффективные дозы (ЭД₅₀) с доверительными границами.

лоты при $n=3$ эффективнее соответствующего эфира примерно в 1,75 раза, в то время как амиды ϵ - и γ -труксилловой кислоты уступают аналогичным эфирам соответственно в 9,5 и 13,8 раза (табл. 35).

ТАБЛИЦА 35

Значение характера цепи между четвертичными атомами азота



Стереоконфигурация труксилловых кислот	A=O		A=NH	
	курареподобная активность (даны дозы в $\mu\text{г/кг}$ при внутривенном введении)		курареподобная активность (даны дозы в $\mu\text{г/кг}$ при внутривенном введении)	
	по симптому склонения головы у кроликов ¹	по блокированию передачи возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошек	по симптому склонения головы у кроликов ¹	по блокированию передачи возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошек
α	37,5 (32,4÷43,3)	150—250	21,3 (16,8÷25,8)	40—50
ϵ	126 (108,6÷146,2)	400—450	1 200 (900÷1 500)	6 000—8 000
γ	260 (218,4÷309,4)	900—1 100	3 600 (2 600÷4 900)	10 000—12 000

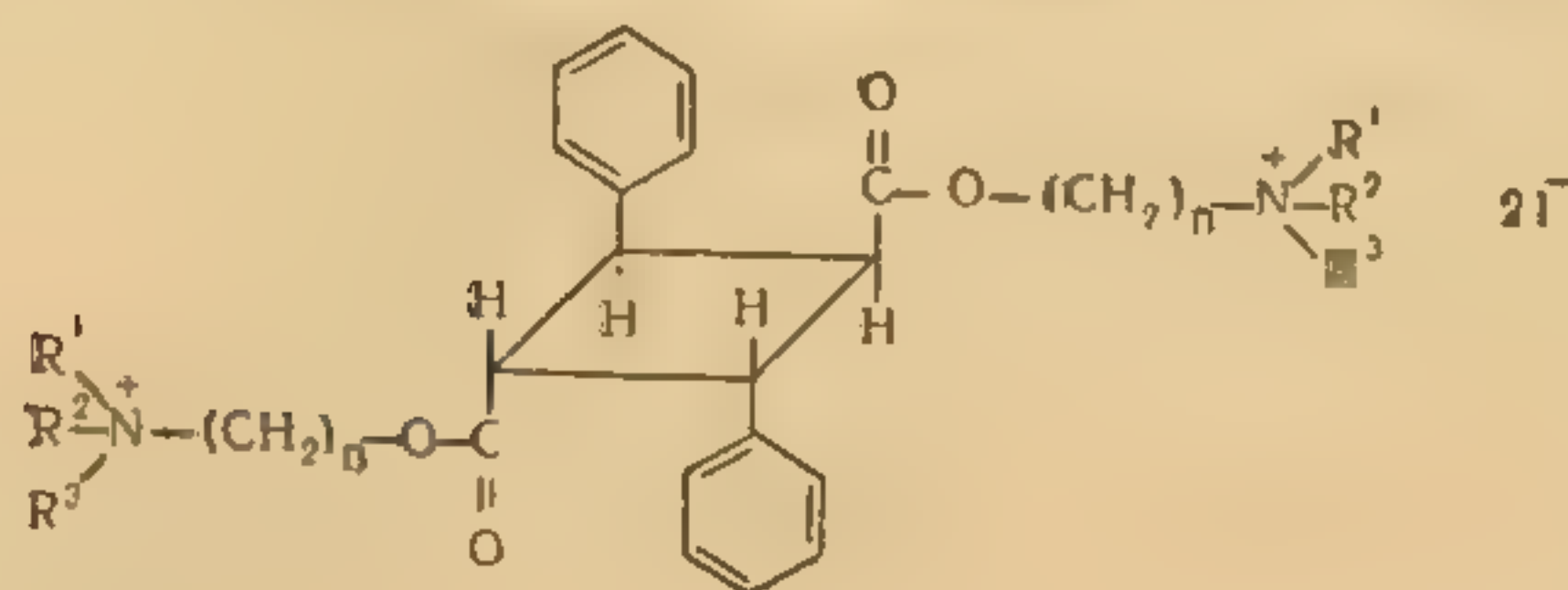
¹ Средние эффективные дозы (ЭД_{50}) с доверительными границами.

Ряд наиболее эффективных соединений был исследован более подробно (Д. А. Харкевич и Л. А. Кравчук, 1961; Д. А. Харкевич, 1963, 1965а, б; 1966а). К ним относятся четыре препарата: труксилоний, анатруксоний, циклобутоний и пироциклоний (табл. 36). Все они являются высокоактивными миорелаксантами. По способности вызывать симптом склонения головы у кроликов они значительно активнее d-тубокурарин-хлорида, а по влиянию на передачу нервных импульсов с седалищного нерва на икроножную мышцу они близки к d-тубокурарин-хлориду.

О механизме действия испытанных веществ можно судить на основании следующих данных. При введении препаратов у кошек и кроликов не возникает мышечных подергиваний, а сразу наступает миорелаксация. У цыплят наблюдается вялый паралич. Вещества не вызывают сокращения прямой мышцы живота лягушки и предупреждают развитие ацетилхолиновой контрактуры. Прозерин является антагонистом всех четырех препаратов. Эфир значительно усиливает их курареподобное действие.

Сравнительная активность миорелаксантов

ТАБЛИЦА 36



Название препарата	n	$\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3$	Курареподобная активность (даны дозы веществ в $\mu\text{г}/\text{кг}$ внутривенно)		
			симптом склонения головы у кроликов ¹	блокирование передачи с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошек	миорелаксация у человека
Труксилоний	4		41	150—180	120—150
Анатруксовий	3		21,7	100—130	100
Циклобутоний	3		37,5	130—180	120—150
Пироциклоний	3		24,2	120—140	
d-Тубокурарин-хлорид			150	125	400—500

¹ ЭД₅₀.

Гексенал и тиопентал-натрий практически не влияют на эффективность труксилония, анатруксония, циклобутония и пироциклония. Приведенные данные позволяют отнести название миорелаксанты к недеполяризующим средствам.

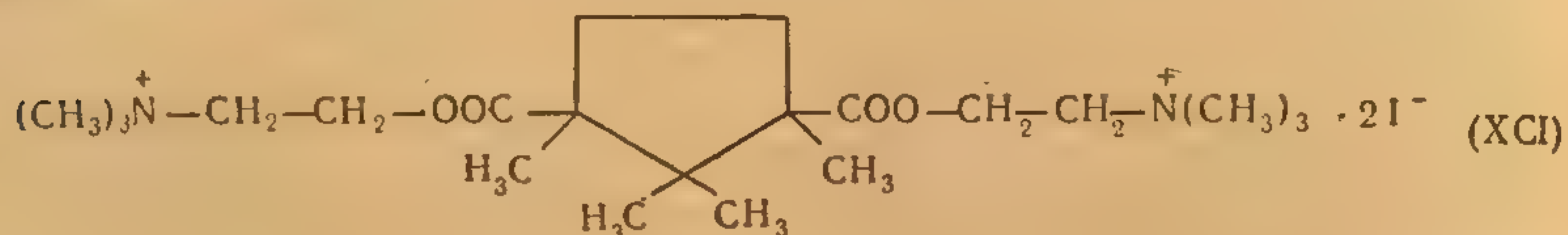
Эти вещества обладают ваголитическими свойствами, блокируя передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце, следствием чего явля-

ется некоторая тахикардия, развивающаяся после их введения. Других изменений со стороны сердечной деятельности не наблюдается.

Препараты обладают умеренной ганглиоблокирующей активностью, уступая в этом отношении d-тубокурарин-хлориду. С угнетением ганглиев связана незначительная и непродолжительная гипотензия, наблюдаемая при введении веществ.

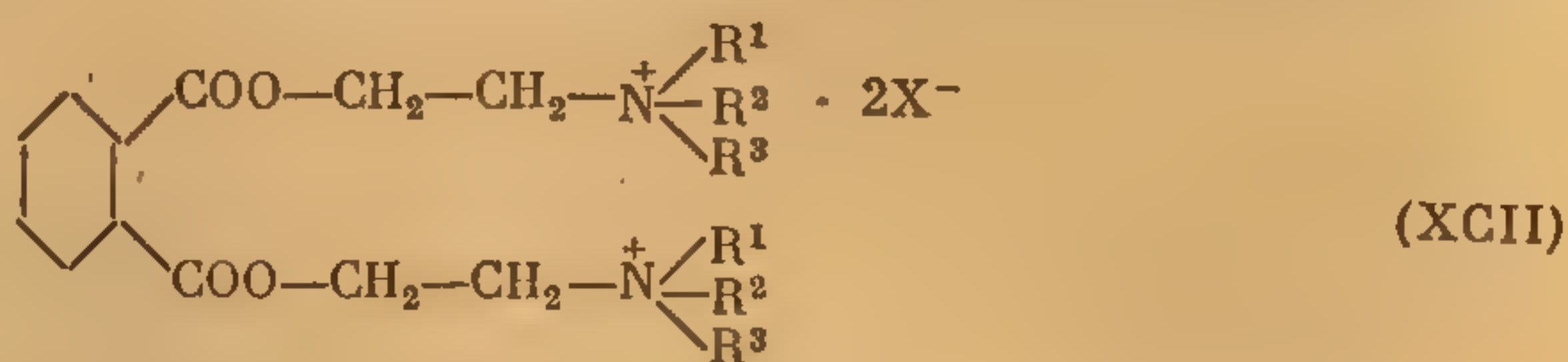
Судя по результатам клинических испытаний, труксилоний, анатруксоний и циклобутоний оказались эффективными недеполяризующими миорелаксантами. По активности они превосходят d-тубокурарин-хлорид в 3—5 раз (см. табл. 36). Продолжительность их действия от 20—40 минут и более. По-видимому, наиболее целесообразно применение этих препаратов при длительности операции в 60—90 минут. Повышая дозу, можно вызвать еще более продолжительный эффект (до нескольких часов). Поскольку токсичность препаратов невелика, доза может быть увеличена довольно значительно; лимитировать в данном случае может только гипотензивный эффект или тахикардия.

Курареподобные свойства были также обнаружены у камфорилхолина (XCI).



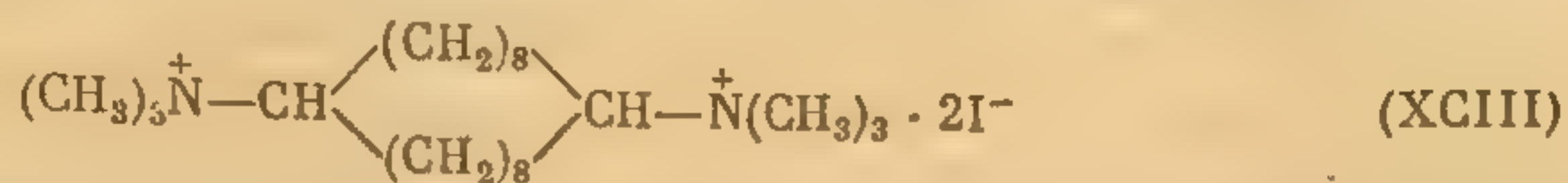
Он вызывает симптом склонения головы у кроликов в дозе 1,6 мг/кг (Schilling, Pedersen, 1956).

Соединения типа XCII характеризуются низкой активностью (Cavallito, Soria, Hoppe, 1950; Cheymol, Chabrier, Bourillet, Smarzewska, 1953; Cheymol, Delaby, Chabrier, Najer, Bourillet, 1954; Cavallito, Gray, Spinner, 1954).

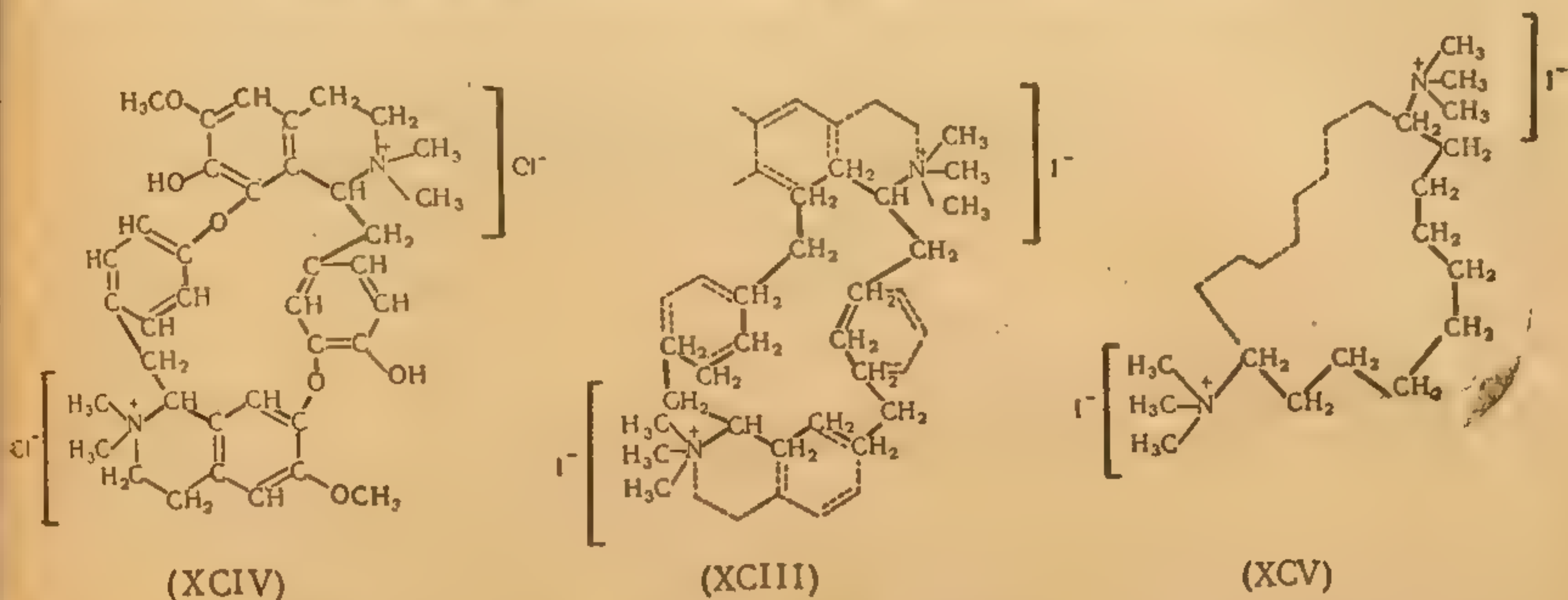


В этом ряду алициклических производных бис-триметиламмониевые соли также оказались менее эффективными, чем бис-N-триэтильные соединения. Первый ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{CH}_3$) вызывал симптом склонения головы у кроликов в дозе 25 мг/кг, а второй ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{C}_2\text{H}_5$) — в дозе 10 мг/кг.

Значительный интерес представляет циклооктадекан 1,10-бис(три-метиламмоний йодид), изученный Керп и соавторами (Kerp, 1957; Lüttringhaus, Kerp, Preugschas, 1957).



Это соединение (XCIII; Lü-274) имеет элементы сходства как с d-тубокурарин-хлоридом (XCIV), так и с декаметонием (XCV).



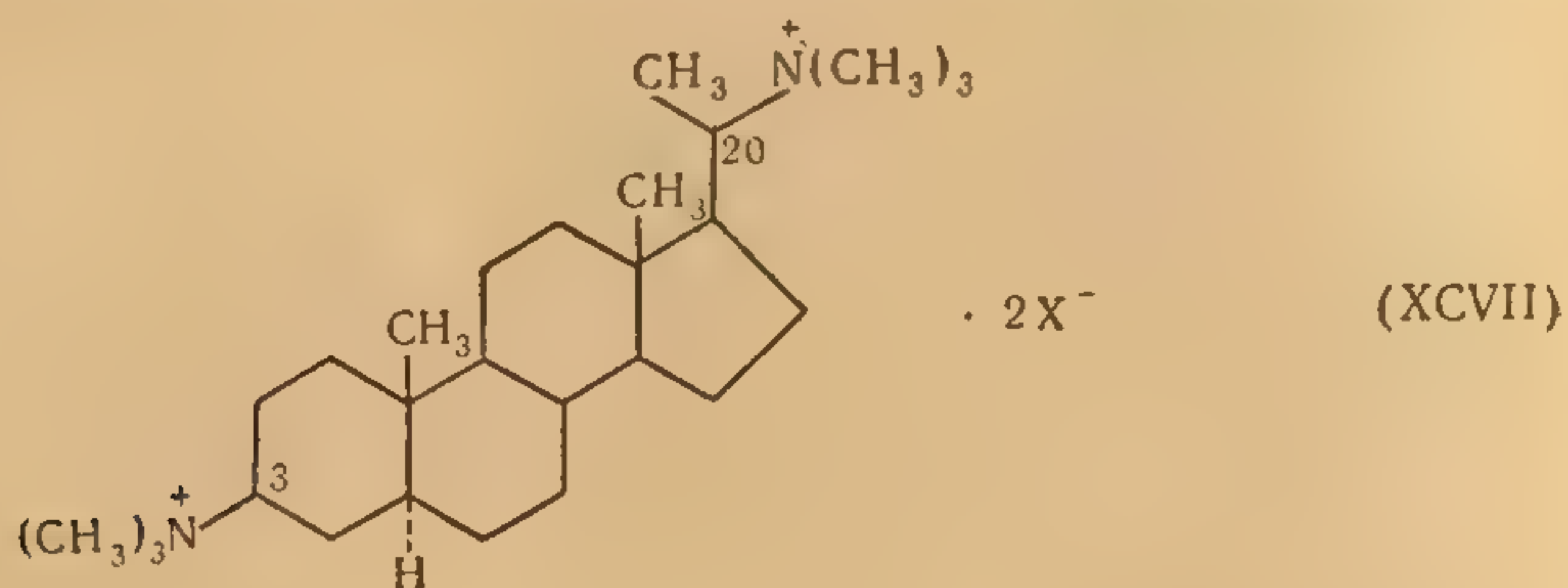
По активности Lü-274 в опытах на кроликах уступает d-тубокурарин-хлориду в 2 раза, а на собаках примерно соответствует последнему, но действует менее продолжительно. На изолированном френико-диафрагмальном препарате крысы Lü-274 оказался в 18 раз менее эффективным, чем d-тубокурарин-хлорид. Диапазон между дозой, в которой Lü-274 вызывает релаксацию мышц, и дозой, в которой вещество приводит к остановке дыхания, больше, чем у d-тубокурарин-хлорида. По механизму действия Lü-274, по-видимому, относится к недеполяризующим миорелаксантам. Основанием для такого заключения послужили данные о способности вещества вызывать вялый паралич у птиц, отсутствие н-холинотропной активности на прямой мышце живота лягушки, антагонизма с прозеринем и хлоридом калия. Освобождения гистамина Lü-274 не вызывает, вегетативные ганглии не блокирует.

В некоторых курареподобных соединениях имеется две алициклические структуры. Так, Thesleff и Unna (1954) описали вещества с общей структурой XCVI.



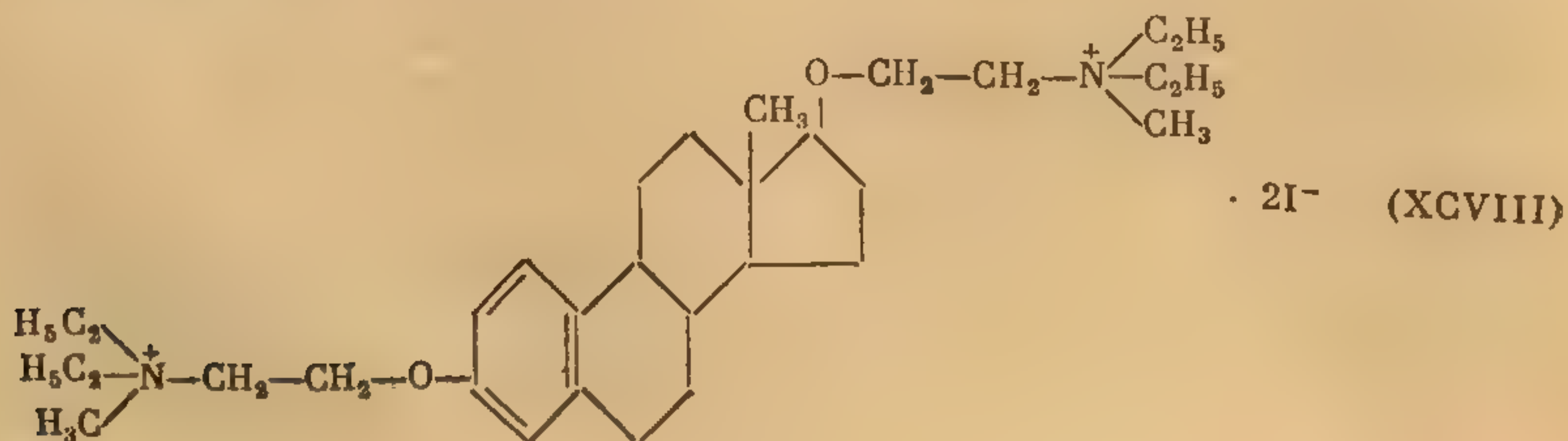
Курареподобная активность их низкая (в опытах на мышах они уступают d-тубокурарин-хлориду в 20—30 раз). Интересно отметить, что бистриметиламмониевые соли с циклогексильными группировками оказывают недеполяризующее действие, тогда как аналогичные полиметиленовые соединения, например декаметоний, имеют выраженные депполяризующие свойства.

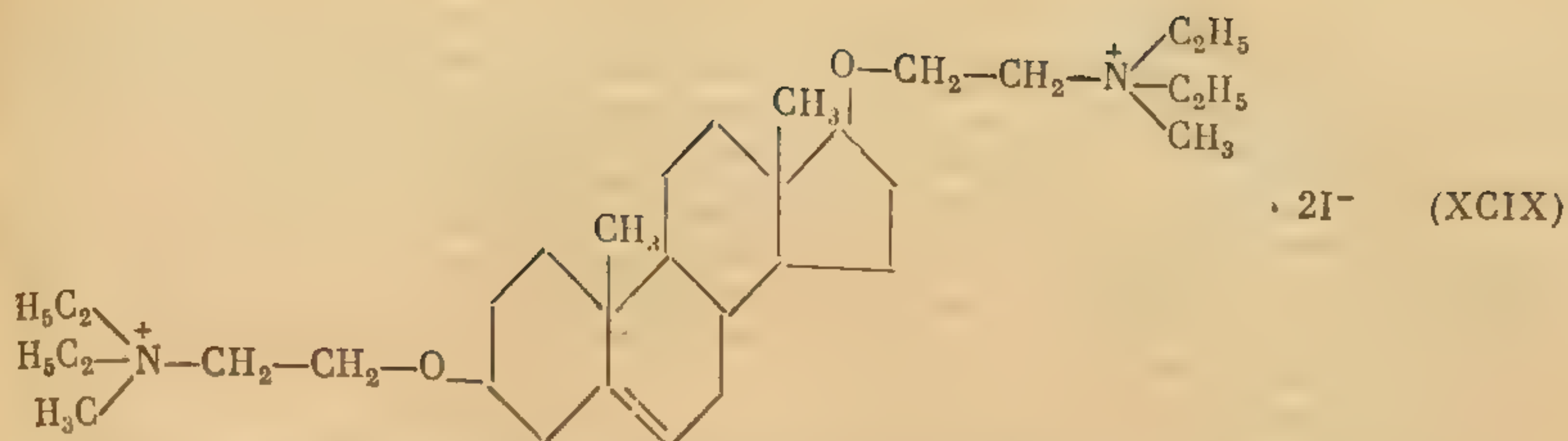
Курареподобными свойствами обладает бис-четвертичный алкалоид стероидного рода малоуетин (XCVII, 33, 20 α), выделенный из растения *Malouetia bequaertiana* E., Woodson (Janot, Lainé, Goutarel, 1960).



По симптому склонения головы у кролика малоуетин имеет 75% активности d-тубокурарин-хлорида, но почти в 2 раза эффективнее последнего блокирует нервно-мышечные синапсы *m. soleus* кошки. На мышах оба алкалоида эквивалентны, но токсичность малоуетина в 3 раза ниже, чем d-тубокурарин-хлорида (Quevauviller, Lainé, 1960). Антагонистом малоуетина является прозерин.

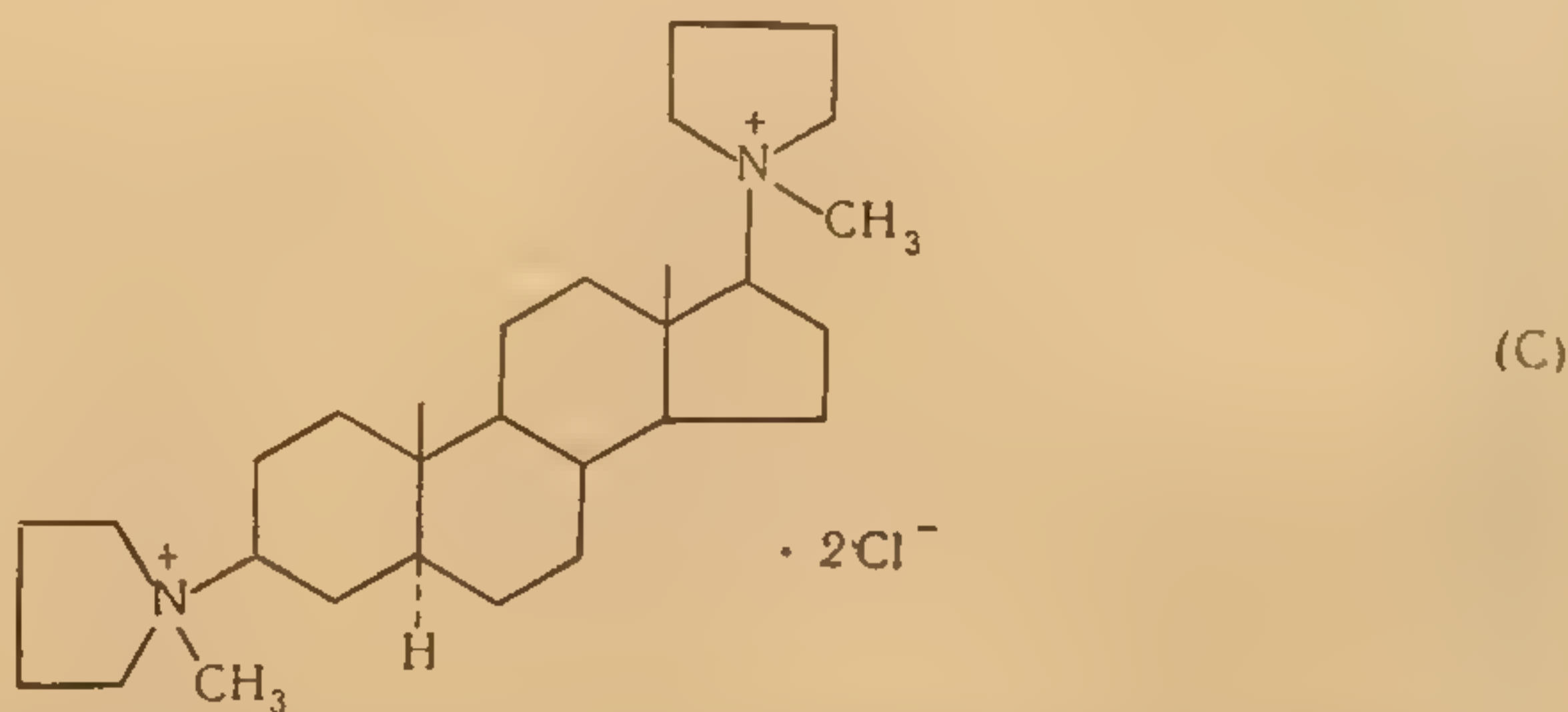
Выраженное парализующее влияние на нервно-мышечную передачу имеют производные дигидрофолликулина (MG 755; XCVIII) и андростендиола (MG 749; XCIX).





По данным Cavallini, Ferrari, Mantegazza и Massarini (1951), 100 μ г/кг являются минимальной эффективной дозой, в которой эти вещества вызывают симптом склонения головы у кроликов.

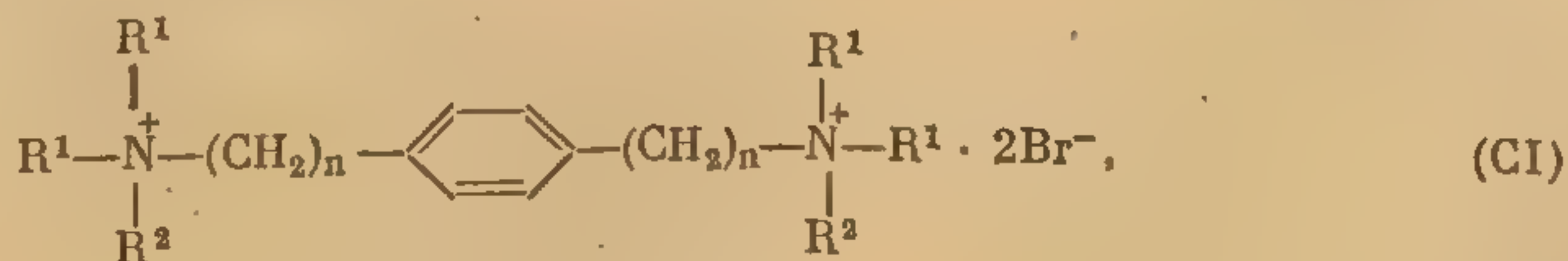
Выраженные курареподобные свойства отмечены у стероидного производного (C) — дипирандия хлорида (M. a. B. 9105 A) (Biggs, Davis, Wien, 1964; Mushin, Mapleson, 1964).



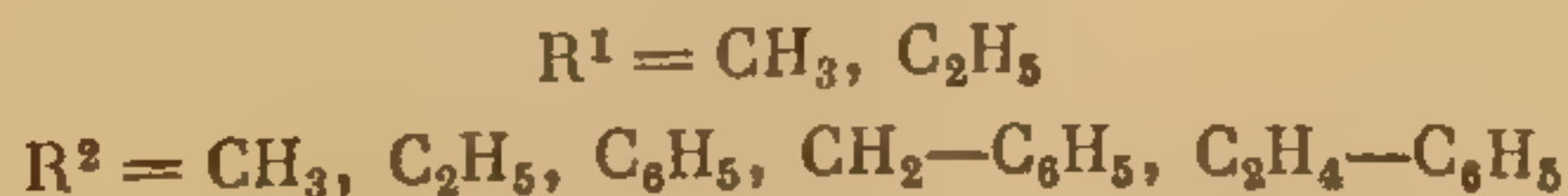
Дипирандий хлорид в $3\frac{1}{2}$ — $4\frac{1}{2}$ раза эффективнее пиrolаксона и близок к последнему по продолжительности действия.

3. Ароматические производные

В работе Gyermek и Nador (1952) в опытах на лягушках были испытаны вещества типа CI при $n=1$.



где:

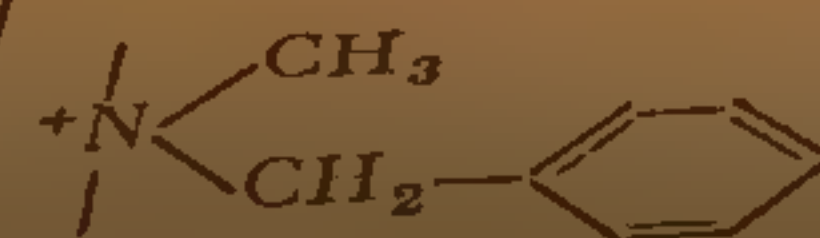


Веще- ство	Название и структура веществ	М-х гидролитическая активность				
		пре-у-ль-с-е-н-д-е д-е-р-е-с-а-р-и-и-е а-к-т-и-в-н-о-с-т-ь у-п-р-о-с-т-и-в-н-о-с-т-ь в-а-к-т-и-в-н-о-с-т-ь к-а-к-т-и-в-н-о-с-т-ь о-у-с-т-р-о-е-н-и-е о-у-с-т-р-о-е-н-и-е о-у-с-т-р-о-е-н-и-е о-у-с-т-р-о-е-н-и-е о-у-с-т-р-о-е-н-и-е о-у-с-т-р-о-е-н-и-е	а-к-т-и-в-н-о-с-т-ь с-у-л-ф-а-т-а-и-1	У-с-т-р-о-е-н-и-е в-е-р-х-н-е-й с-у-л-ф-а-т-а-и-1	У-с-т-р-о-е-н-и-е в-е-р-х-н-е-й с-у-л-ф-а-т-а-и-1	
N-138	Атропин-сульфат	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{N}-\text{CH}_3-\text{CH}-\text{OCOCCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{H}_2\text{SO}_4 \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \quad \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	1,0	1,0	0,35	0,005
	Метил-атропиний бромид	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N}^+-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad \text{Br}^-$	1,5	1,5	4,0	0,15
	Бензил-атропи- ний бромид	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N}^+-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad \text{Br}^-$	0,3	0,15	2,5	0,15
	1,4-ксилилен-бис (атропиний бромид)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \text{N}^+-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array} \quad 2\text{Br}^-$	0,2	0,15	0,3	1,3
	Гоматропин гид- робромид	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{N}-\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CHOCOCCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{HBr} \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \quad \text{OH} \end{array}$	0,15	0,15	0,3	
	Метил-гоматропи- ний бромид (но- ватропин)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N}^+-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad \text{Br}^-$	0,3	0,4	4,5	0,07
N-190	Бензил-гоматро- пиний бромид	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N}^+-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad \text{Br}^-$	0,01	0,02	3,9	0,1
N-141	1,4-ксилилен-бис (гоматропиний бромид)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \text{N}^+-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array} \quad 2\text{Br}^-$	0,02	0,03	0,5	0,8
	Бензоил-тропеин гидрохлорид	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{N}-\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CHOCOC}_6\text{H}_5-\text{HCl} \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$	0,005		0,1	
	Метил-бензоил- тропиний йодид	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N}^+-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad \text{I}^-$	0,03	0,04	2,2	0,1
N-220	Бензил-бензоил- тропиний бро- мид	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N}^+-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad \text{Br}^-$	0,02	0,01	2,9	0,1
N-147	1,4-ксилилен-бис [бензоил-(+) тропиний бро- мид] (новоку- рарин)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \text{N}^+-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array} \quad 2\text{Br}^-$	0,01	0,01	0,4	1,3
	Ацетил-тропеин	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{N}-\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CHOCOSCH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$	1	1		
N-180	Метил-ацетил- тропиний йодид	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N}^+-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad \text{I}^-$	2	2	0,3	0,02
N-228	Бензил-ацетил- тропиний бро- мид	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N}^+-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad \text{Br}^-$			2,5	0,1

Холинергическая активность тропеинов

Веще- ство	Название и структура веществ	М - холинолитическая активность		Угнетение верхнего шейно- го ганглия кошки (актив- ность ТЭА = 1)	Курарепоподобная активности в опытах на лягушках (ак- тивность d-тубокурарин- хлорида = 1)	
		предупреждение депрессорной ре- акции артери- ального давления у наркотизиро- ванной кошки на введение кар- бахолина	антагонизм с кар- бахолином на изолированной подвздошной кишке морской свинки			
						активность атропина сульфата = 1
N-138	Атропин-сульфат	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{N}-\text{CH}_3 \text{CH}-\text{OCOCH}-\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \quad \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	1,0	1,0	0,35	0,005
	Метил-атропиний бромид	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ +\text{N} \diagup \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad \text{Br}^-$	1,5	1,5	4,0	0,15
	Бензил-атропи- ний бромид	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ +\text{N} \diagup \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad \text{Br}^-$	0,3	0,15	2,5	0,15
	1,4-ксилилен-бис (атропиний бромид)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ +\text{N} \diagup \quad \quad \quad \diagdown \text{N}^+ \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2 \end{array} \quad 2\text{Br}^-$	0,2	0,15	0,3	1,3
	Гоматропин гид- робромид	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{N}-\text{CH}_3 \quad \text{CH}-\text{OCOCH}-\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{HBr} \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2 \quad \text{OH} \end{array}$	0,15	0,15	0,3	
	Метил-гоматропи- ний бромид (но- ватропин)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ +\text{N} \diagup \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad \text{Br}^-$	0,3	0,4	4,5	0,07

N-190

Бензил-гоматро-
пиний бромидBr⁻

0,01

0,02

3,9

0,1

0,02

0,03

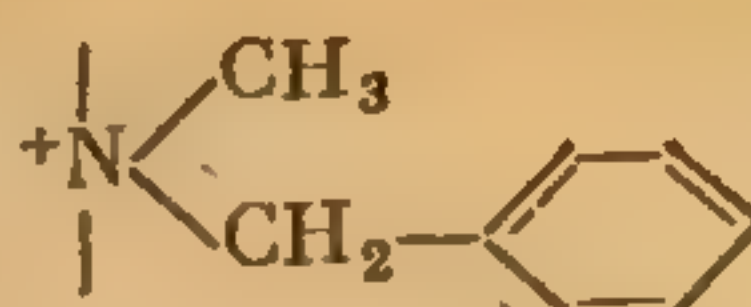

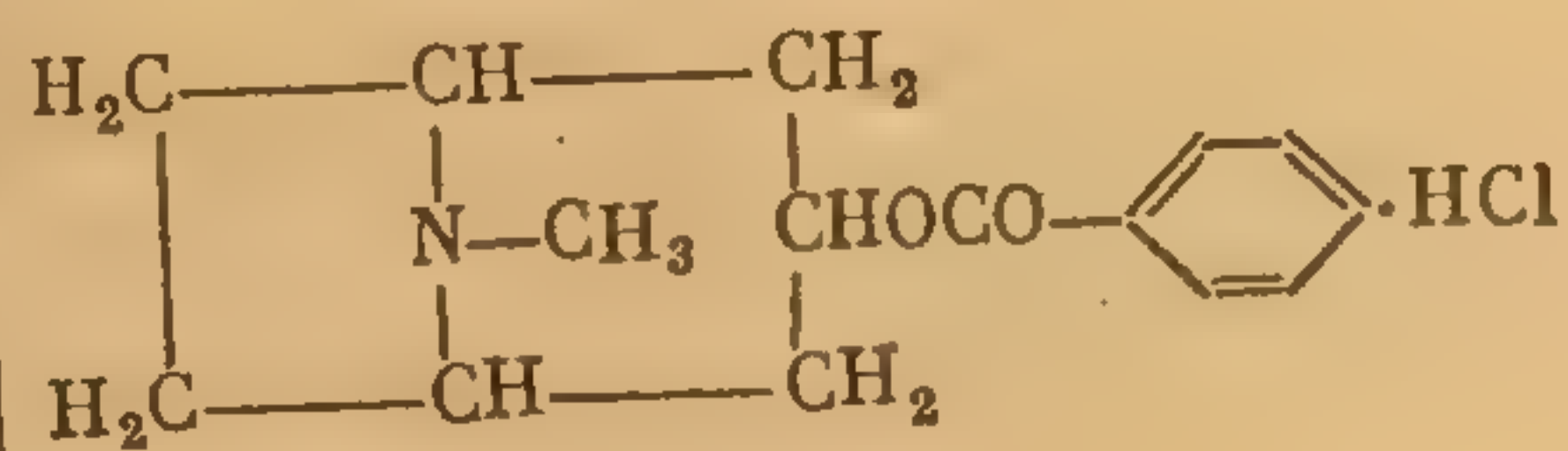
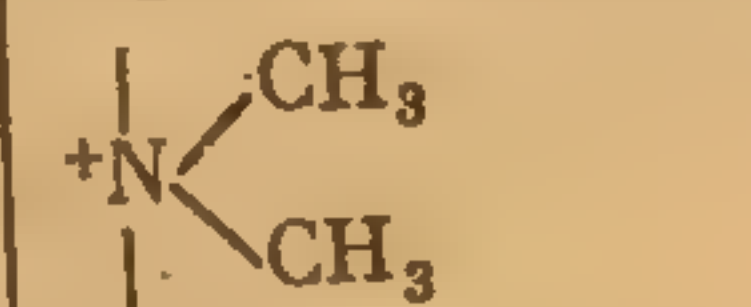
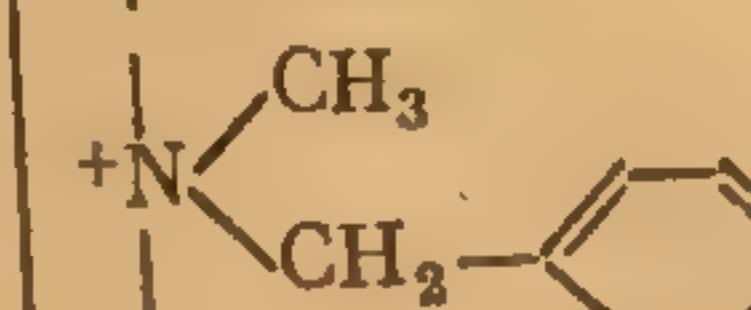

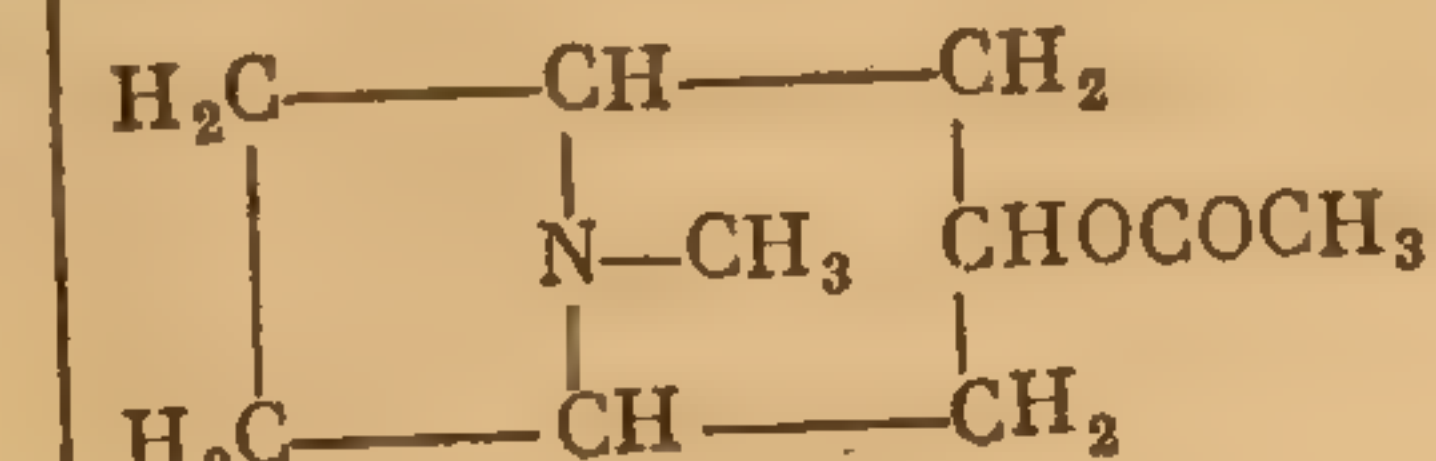
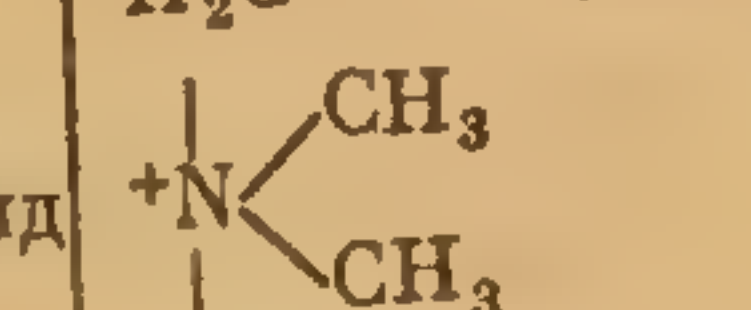
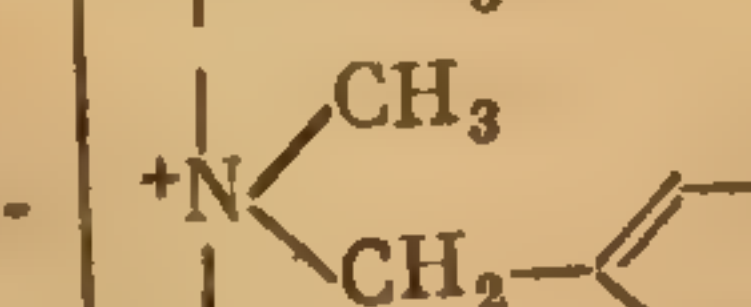
0,5

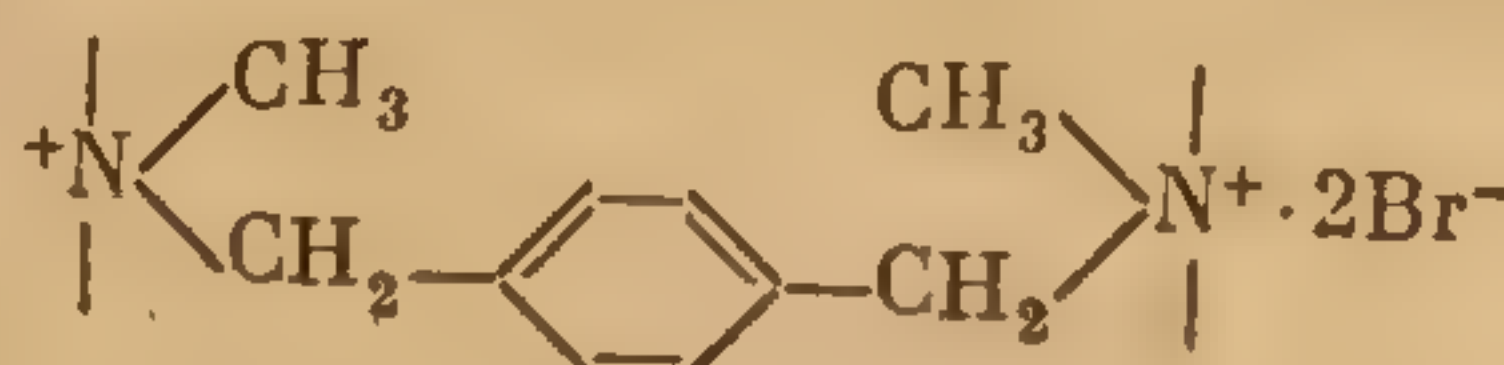
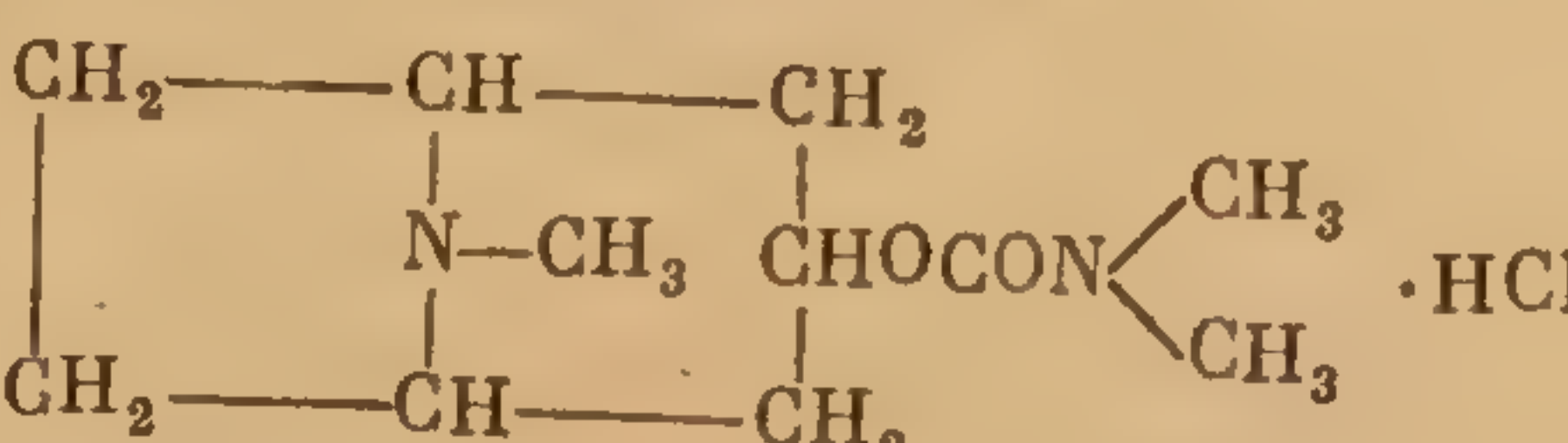

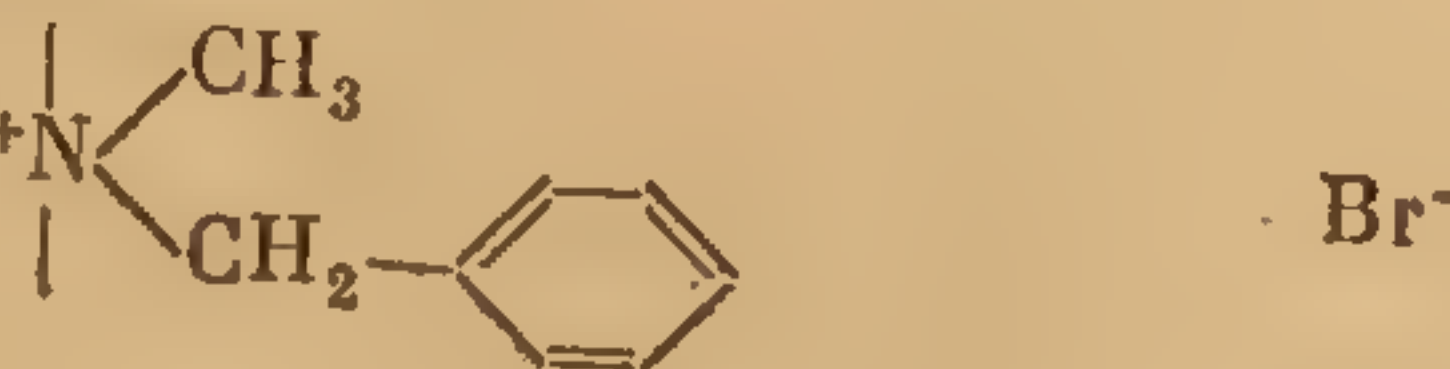
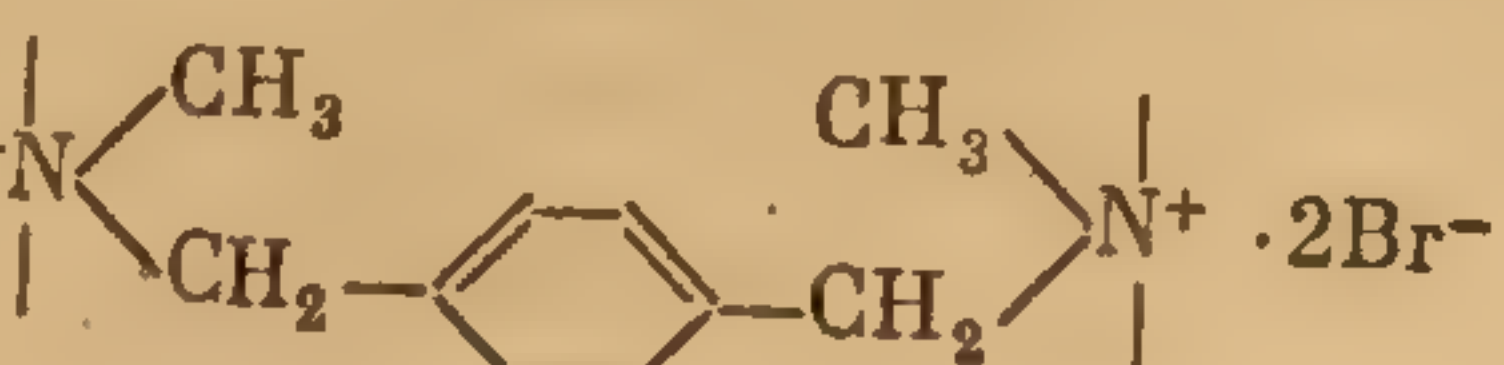
0,8

N-144

1,4-ксилилен-бис


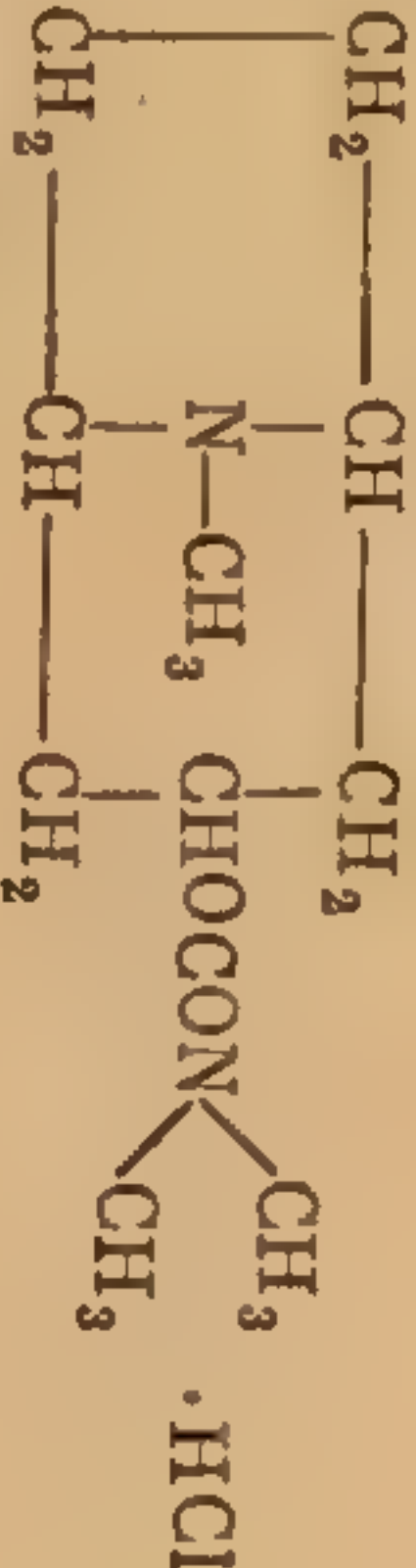



2Br⁻

				0,3	0,1	0,5	0,01
N-190	Бензил-гоматропиний бромид		Br ⁻	0,01	0,02	3,9	0,1
N-141	1,4-ксилилен-бис (гоматропиний бромид)		2Br ⁻	0,02	0,03	0,5	0,8
	Бензоил-тропеин гидрохлорид			0,005		0,1	
	Метил-бензоил тропиний йодид		I ⁻	0,03	0,04	2,2	0,1
N-220	Бензил-бензоил тропиний бромид		Br ⁻	0,02	0,01	2,9	0,1
N-147	1-4-ксилилен-бис [бензоил-(+)-тропиний бромид] (новокумарин)		2Br ⁻	0,01	0,01	0,4	1,3
	Ацетил-тропеин			1	1		
N-180	Метил-ацетил-тропиний йодид		I ⁻	2	2	0,3	0,02
N-228	Бензил-ацетил-тропиний бромид		Br ⁻			2,5	0,1

Веще- ство	Название и структура веществ	М-холинолитическая активность		Угнетение верхнего шей- ного ганглия кошки (актив- ность ТЭА=1)	Курареподобная активность в опытах на лягушках (ак- тивность d-тубокурарин- хлорида = 1)	
		предупреждение депрессорной реакции артери- ального давления у наркотизиро- ванной кошки на введение карба- холина	антагонизм с кар- бахолином на изолированной подвздошной кишке морской свинки			
						активность атропина сульфата = 1
N-181	1,4-ксилилен-бис (ацетил-тропи- ний бромид) 			2,5	0,2	
N-258	Диметил-карба- миноил-тро- пин-хлоргид- рат 			0,1	0,02	
N-277	Метил-диметил- карбаминоил- тропиний- йодид 	I ⁻	2	2	0,2	0,05
N-268	Бензил-диметил- карбаминоил- тропиний-бро- мид 	Br ⁻		0,01	3,0	0,06
N-276	1,4-ксилилен-бис (диметил-карба- миноил-тро- пиний бромид) 		0,02		0,2	0,3

1 Ганглиоблокаторы

¹ Ганглиоблокирующих свойств не обнаружено.
² Стимулирующий эффект.

Вещество	Название и структура веществ	М-холинотипическая активность		Угнетение верхнего шейного ганглия кошки (активность ТЭА=1)	Курареподобная активность в опытах на лягушках (активность d-тубокурарин-хлорида = 1)
		предупреждение депрессорной реакции артериального давления у наркотизированной кошки на введение карбахолина	антагонизм с карбахолином на изолированной подвздошной кишке морской свинки		
N-181	1,4-ксилилен-бис (ацетил-тропинный бромид) 			2,5	0,2
N-258	Диметил-карбаминол-тропин-хлоридат 			0,1	0,02
N-277	Метил-диметил-карбаминный-тропинный-йодид 			0,2	0,05
N-268	Бензил-диметил-карбаминный-тропинный-бромид 		0,01	3,0	0,06
N-276	1,4-ксилилен-бис (диметил-карбаминный-тропинный бромид) 	0,02		0,2	0,3

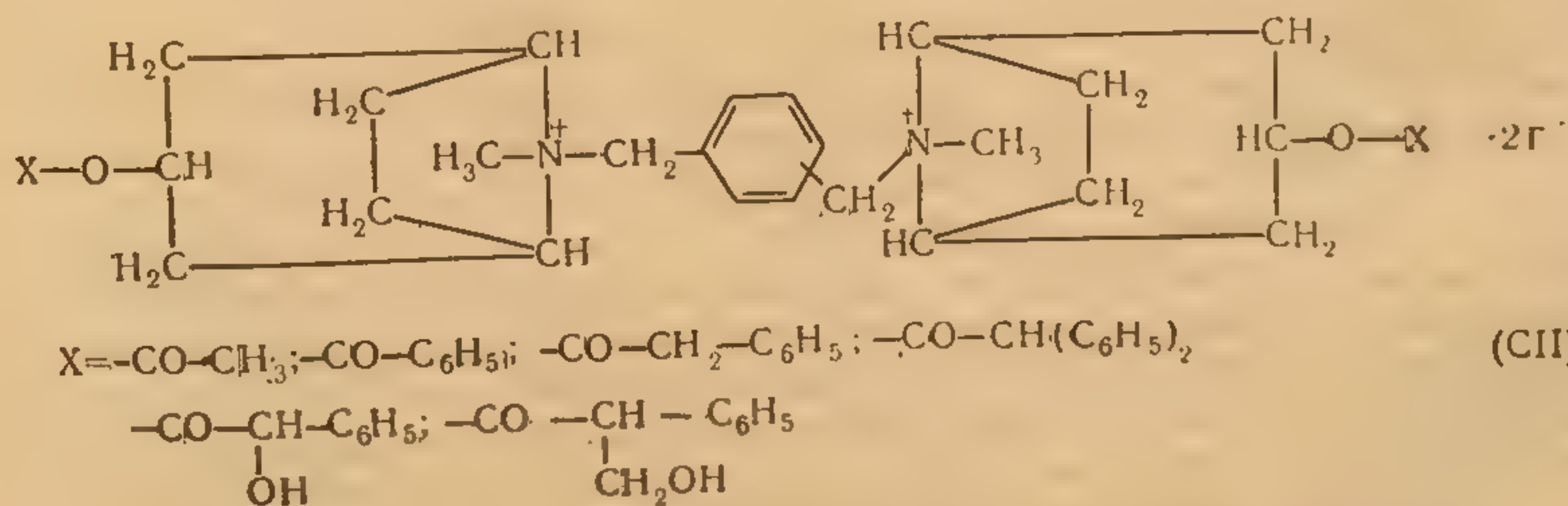
¹ Ганглиоблокирующих свойств не обнаружено.
² Стимулирующий эффект.

Наиболее активным в этом ряду оказался 1,4-ксилилен-бис(диметил-фениламмоний-бромид), уступающий d-тубокурарин-хлориду примерно в 2 раза. Триметиламмониевое соединение было в 10 раз менее эффективно, чем d-тубокурарин-хлорид. При определении курареподобной активности веществ на кроликах было показано, что бис-триметиламмониевые производные с $n=1$ или 2 вызывают симптом склонения головы у кроликов в дозе 25 и 20 мг/кг (Fusco, Chiavarelli, Palazzo, Bovet, 1948, 1949).

Весьма эффективные курареподобные средства были синтезированы в ряду бис-тропиниевых производных. Так, Gyermek и Nádor (1952) в опытах на лягушках отметили, что бис-четвертичные соединения по влиянию на нервно-мышечную передачу обычно эффективнее моно-четвертичных производных. Сложные эфиры тропина и ароматических или оксиароматических кислот в виде 1,4-ксилилен-бис-четвертичных соединений обладают отчетливой курареподобной активностью, близкой к d-тубокурарин-хлориду (табл. 37, № 138, № 141, № 147).

Следует отметить, что имеет значение не только расстояние между четвертичными атомами азота, но и характер радикалов, связанных с ними. Так, например, в отличие от названных веществ бис-ацетилтропиниевое соединение (№ 181) обладает менее выраженными курареподобными свойствами.

Haining с соавторами (Haining, Johnston, Smith, 1960; Haining, Johnston, 1962) изучили курареподобную активность симметричных бис-четвертичных тропенинов, у которых четвертичные атомы азота разделены ксилиленовой группировкой (CII).

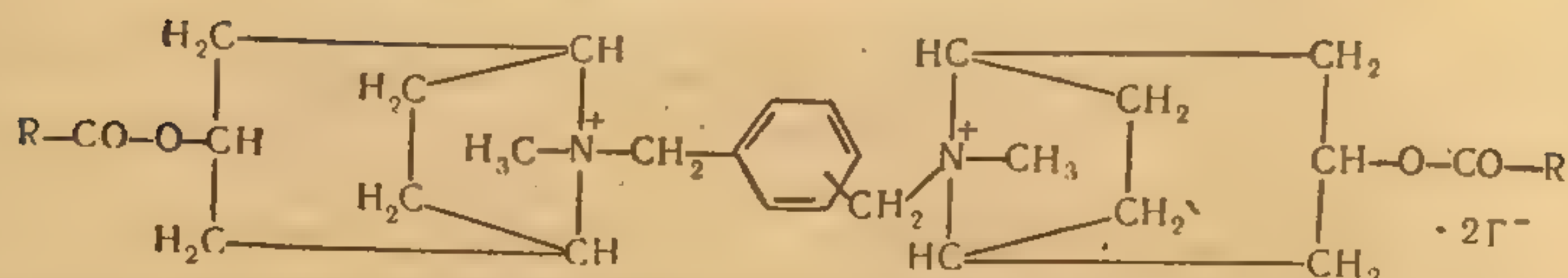


При сопоставлении орто-, мета- и пара-производных миндальной и бензойной кислот выяснилось, что наиболее эффективны мета-изомеры. Близки к ним по активности пара-изомеры. Наименее эффективны орто-производные (табл. 38).

Наиболее выраженные курареподобные свойства отмечены у м-фенилендиметилловых производных сложных эфиров фенилуксусной кисло-

ТАБЛИЦА 38

**Курареподобная активность сложных эфиров
ксилилен-бис(тропиний галогенидов)**



Номер вещества	Изомеры	R	Курареподобная активность у кошек (активность d-тубокурарин-хлорида = 1)	Антиацетилхолиновая активность на подвздошной кишке морской свинки (активность атропина = 1)
17	Орто-	—CH(OH)—C ₆ H ₅	0,2	
18	Пара-	—CH(OH)—C ₆ H ₅	0,9	
19	Орто-	—C ₆ H ₅	<0,3	
20	Пара-	—C ₆ H ₅	0,9	
21	Мета-	—CH ₃	0,4	
22		—CH ₂ —C ₆ H ₅	4,9 ¹	<0,01
23		—CH(C ₆ H ₅) ₂	0,3	0,01
24		—C ₆ H ₅	1,2	<0,002
25		—CH(OH)—C ₆ H ₅	4,0 ¹	<0,01
26		—CH(CH ₂ OH)—C ₆ H ₅	3,9	0,05
				0,35

¹ Прозерин является антагонистом этих соединений.

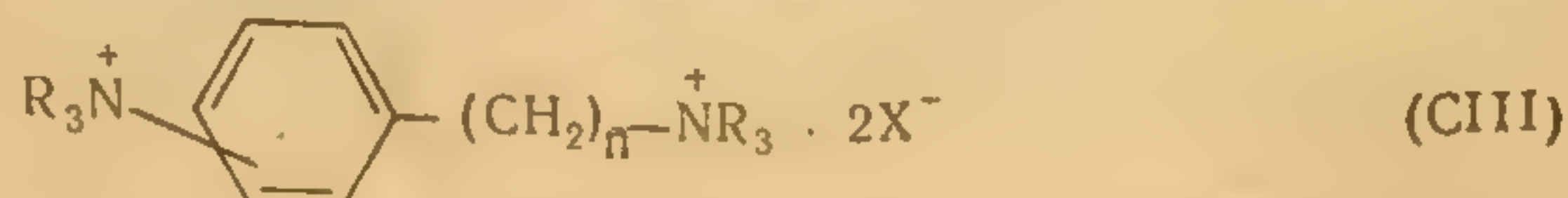
ты, затем следуют (по убывающей степени) эстеры троповой или миндальной кислоты, бензойной, уксусной и дифенилуксусной кислот.

Особенного внимания заслуживает N,N'-м-фенилендиметил-бис(3-фенилацетокситропаний бромид) (табл. 38, № 22). Он превосходит по активности d-тубокурарин-хлорид в 4—5 раз при равной с ним продолжительности действия. В меньшей степени снижает артериальное давление, обладает ганглиоблокирующими свойствами. По способности устранять влияние ацетилхолина на артериальное давление это соединение уступает атропину в 100 раз. Относится оно к недеполяризующим миорелаксантам.

Авторы отмечают, что в ряду фенилдиметильных производных, характеризующихся относительной ригидностью молекулы, расстояние между четвертичными атомами азота соответствует 6,0—6,5 Å. Если сравнить активность этих соединений с теми, у которых четвертичные атомы разделены 4- или 5-членной полиметиленовой цепочкой (см. табл. 11), оказывается, что м-фенилендиметильные соединения гораздо более активны. Последнее можно связать только с наличием бензенового кольца, которое, по-видимому, благоприятствует взаимодействию катионных центров с

холинорецепторами. Следовательно, для наличия выраженных курареподобных свойств необязательно расстояние между четвертичными атомами азота в 14—15 Å. Оно может быть, как это отмечено в данном случае, и значительно меньше.

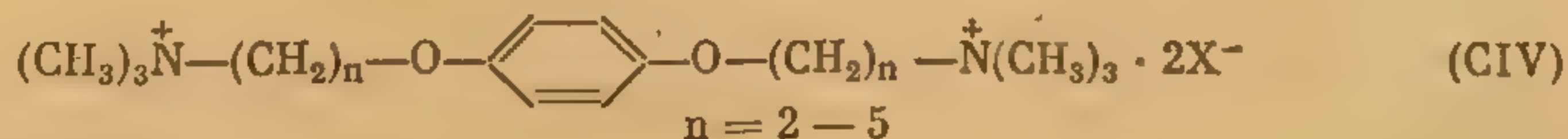
Определенный интерес представляют несимметричные фенилалкаповые производные (CIII), испытанные Wien и Mason (1953).



В опытах на кошках (регистрировалась передача возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу) и на френико-диафрагмальном препарате крысы было показано, что пара-соединения с $n=6$ и $\text{R}=\text{CH}_3$ или C_2H_5 примерно эквивалентны d-тубокурарин-хлориду (табл. 39). Важно подчеркнуть, что при $\text{R}=\text{CH}_3$ и $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ вещества в экспериментах на кошках равноценны по активности. Если же заменить у декаметония N-триметильные группировки на N-триэтильные, способность вызывать миорелаксацию резко падает. В фенилалкаповой серии замена $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ на $-\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ проявляется в изменении механизма действия. Бис-триметиламмониевое соединение обладает деполяризующими свойствами, а бис-триэтиламмониевое относится к недеполяризующим миорелаксантам.

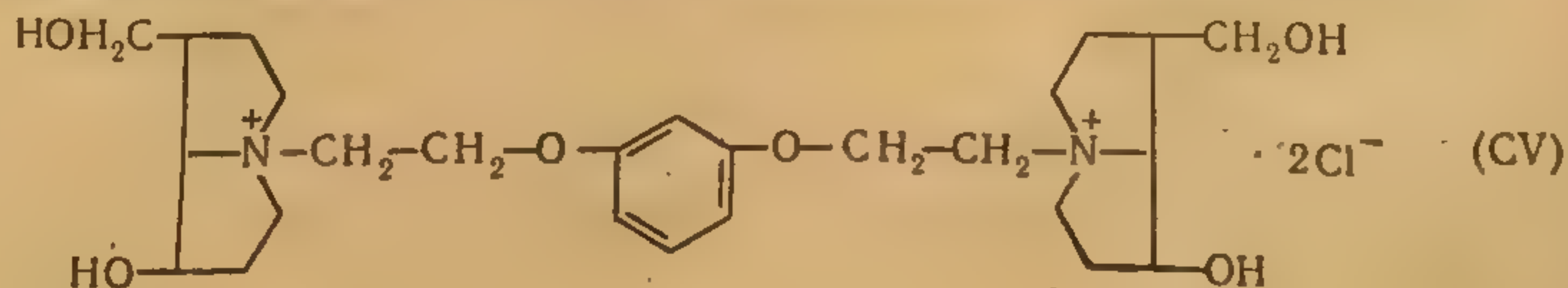
Мета-производные соединения типа CIII при $n=1-4$ были изучены менее детально, но, судя по полученным данным, они уступают соответствующим пара-соединениям.

При введении двух атомов кислорода в фенилалкановую цепь соединений CIV активность повышается (Lewis, Preat, Dauby, 1953; Rosnati, Angelini-Kothny, Bovet, 1958).



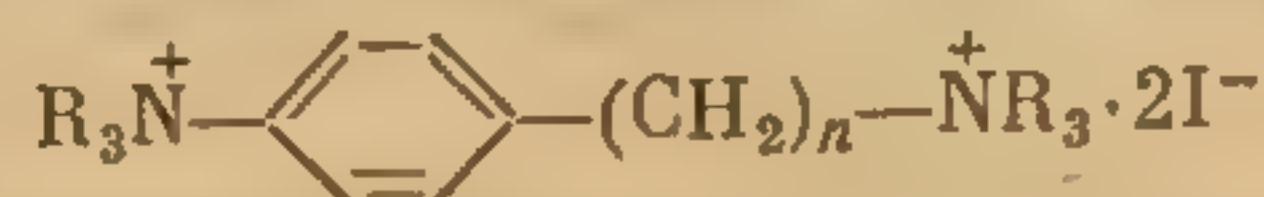
Соединения типа CIV при $n=2$ и 3 вызывают симптом склонения головы у кроликов соответственно в дозе 2 и 15 мг/кг, а при $n=4$ и 5 — в дозе 0,25 мг/кг.

Широкое практическое применение получил дипладин (CV), представляющий собой дихлорид 1,3-ди-(β-платинециний-этокси)-бензола.



Фармакологическая активность фенил-алкан-р-ω-бис
(триалкиламмониевых) соединений

ТАБЛИЦА 39



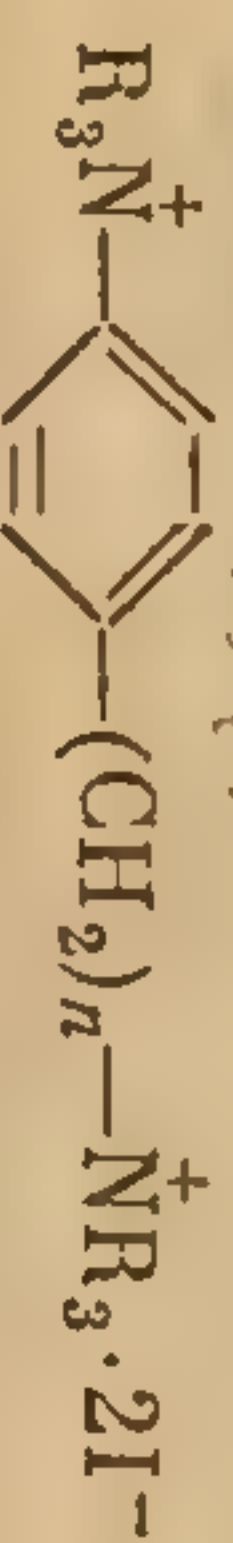
Номер вещества (М. а. В.)	n	R	Относительная активность				Токсичность ЛД ₅₀ в мг/кг при внутривен- ном введении белым мышам
			угнетение верхнего шейного ганглия у кошки	угнетение пери- стальтического реф- лекса подвздошной кишки морской свинки	угнетение передачи возбуждения с седа- лищного нерва на икроножную мышцу у кошки	угнетение нервно- мышечной передачи на френико-диафраг- мальном препарате крысы	
Гексаметоний бромид			100	100		0,3	50
d-Тубокурарин-хлорид					100	100	0,2
1878	0	(CH ₃) ₃	<2	<5	<2	0,1	83
1899	1	(CH ₃) ₃	0,5	<5	<2	0,2	34
1950	2	(CH ₃) ₃	300	250	<2	0,2	22
2072	2	(CH ₃) ₂ (C ₂ H ₅)	330	250	<2	0,6	9
2175	2	CH ₃ (C ₂ H ₅) ₂	180	100	7	2,5	36
2132	2	(C ₂ H ₅) ₃	<2	10 ¹	6	3,0	1,8
2034	3	(CH ₃) ₃	25	50	<10	0,2	20
2056	3	(CH ₃) ₂ (C ₂ H ₅)	50	100	<10	1,0	5
2278	3	CH ₃ (C ₂ H ₅) ₂	15	50	<10	4,0	3,2
2184	3	(C ₂ H ₅) ₃	<4	15 ¹	25	6,0	2,2
2071	4	(CH ₂) ₃	<5	33 ¹	30 ²	3,0	1
2082	4	(CH ₃) ₂ (C ₂ H ₅)	10	25 ¹	5	1,5	5
2297	4	CH ₃ (C ₂ H ₅) ₂	5	25 ¹	8	5,0	2,7
2272	4	(C ₂ H ₅) ₃	<3	<5 ¹	15	20,0	1,4
2268	5	(CH ₃) ₃	<5	<2	50	6,0	1,7
2363	5	(C ₂ H ₅) ₃	<5	<2	50	10,0	1,5
2357	6	(CH ₃) ₃	20	100	100 ³	5,0	3,1
2362	6	(C ₂ H ₅) ₃	<12	12,5	100 ⁴	25,0	0,6

По данным М. Д. Машковского и А. И. Брискина (1952а, б), диплацин относится к типичным недеполяризующим миорелаксантам. Симптом склонения головы у кроликов наблюдается при внутривенном введении 0,52 мг/кг, а угнетение передачи возбуждения с седалищного нерва на ик-

- ¹ Стимулирующий эффект.
- ² В малых дозах усиливает мышечные сокращения.
- ³ Эзерин не устраняет эффект.
- ⁴ Эзерин является антагонистом.

Фармакологическая активность фенил-алкан-р-ω-бисе
(триалкиламмониевых) соединений

ТАБЛИЦА 39



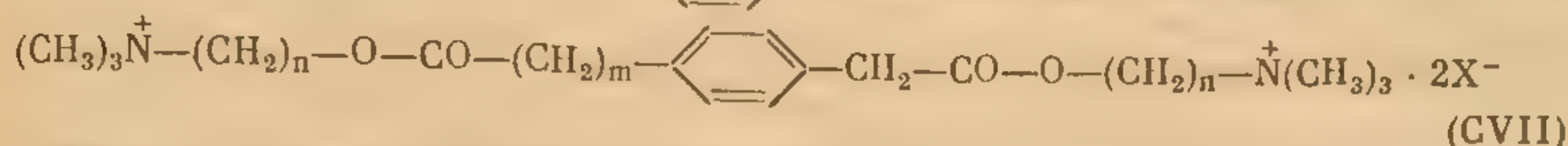
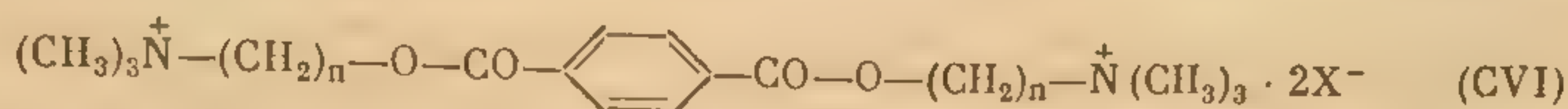
Номер вещества (М. а. В.)	n	R	Относительная активность				
			угнетение верхнего шейного ганглия у кошки	угнетение перистальтического рефлекса подвздошной кишки морской свинки	угнетение передачи возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошки	угнетение нервно-мышечной передачи на френико-диафрагмальном препарате крысы	Токсичность ЛД ₅₀ в мг/кг при внутривенном введении белым мышам
Гексаметоний бромид	100	100	100	0,3	50
d-Тубокумарин-хлорид	100	100	100	0,2	0,2
1878	0	(CH ₃) ₃	<2	<5	<2	0,1	83
1899	1	(CH ₃) ₃	0,5	<5	<2	0,2	34
1950	2	(CH ₃) ₃	300	250	<2	0,2	22
2072	2	(CH ₃) ₂ (C ₂ H ₅)	330	250	<2	0,6	9
2175	2	CH ₃ (C ₂ H ₅) ₂	180	100	7	2,5	36
2132	2	(C ₂ H ₅) ₃	<2	10 ¹	6	3,0	1,8
2034	3	(CH ₃) ₃	25	50	<10	0,2	20
2056	3	(CH ₃) ₂ (C ₂ H ₅)	50	100	<10	1,0	5
2278	3	CH ₃ (C ₂ H ₅) ₂	15	50	<10	4,0	3,2
2184	3	(C ₂ H ₅) ₃	<4	151	25	6,0	2,2
2071	4	(CH ₂) ₃	<5	331	30 ²	3,0	1
2082	4	(CH ₃) ₂ (C ₂ H ₅)	10	251	5	1,5	5
2297	4	CH ₃ (C ₂ H ₅) ₂	5	251	8	5,0	2,7
2272	4	(C ₂ H ₅) ₃	<3	<51	15	20,0	1,4
2268	5	(CH ₃) ₃	<5	<2	50	6,0	1,7
2363	5	(C ₂ H ₅) ₃	<5	<2	50	10,0	1,5
2357	6	(CH ₃) ₃	20	100	100 ³	5,0	3,1
2362	6	(C ₂ H ₅) ₃	<12	12,5	100 ⁴	25,0	0,6

По данным М. Д. Машковского и А. И. Брискина (1952а, б), диплацин относится к типичным недеполяризующим миорелаксантам. Симптом скотения головы у кроликов наблюдается при внутривенном введении 0,52 мг/кг, а угнетение передачи возбуждения с седалищного нерва на ик.

1. Стимулирующий эффект.
- 2 В малых дозах усиливает мышечные сокращения.
- 3 Эзерин не устраняет эффект.
- 4 Эзерин является антагонистом.

роножную мышцу кролика 1,5 мг/кг. Диплацин в дозах, необходимых для миорелаксации, в меньшей степени угнетает дыхание, чем d-тубокурарин-хлорид. Антагонистами диплацина являются прозерин и галантамин. Эфир усиливает курареподобный эффект диплацина. Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой и других систем при применении диплацина не наблюдаются.

Дихолиновые эфиры двухосновных ароматических кислот в большинстве своем характеризуются весьма умеренными курареподобными свойствами.



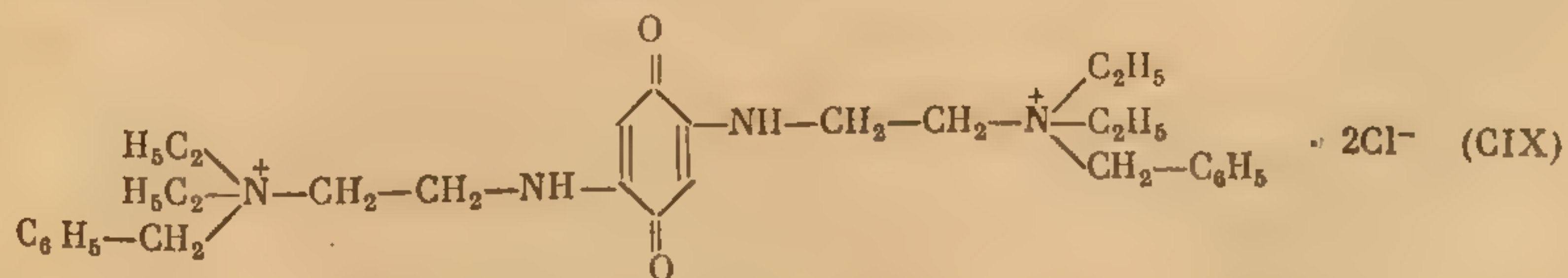
Так, CVI при $n=2$ вызывает симптом склонения головы у кролика в дозе 7 мг/кг, а CVII при $n=2$ и $m=0$ — в дозе 1 мг/кг. Если у CVII $m=1$ (при $n=2$), то активность снижается и аналогичный эффект возникает лишь при введении 8 мг/кг. Увеличение расстояния между катионными центрами за счет n усиливает влияние веществ на нервно-мышечную передачу. Так, CVI при $n=3$ вызывает симптом склонения головы у кролика в дозе 0,05 мг/кг, а CVII при $n=3$ и $m=0$ — в дозе 0,2 мг/кг. (Rosnati, 1950, 1957b; Fusco, Palazzo, Chiavarelli, Bovet, 1948; Bovet, 1959; Brüscke, 1956; табл. 40).

Вещества, совмещающие в молекуле структурные элементы простых и сложных эфиров (CVIII), обладают относительно низкой активностью.



Показано, что соединения с $n=2$ или 3 и $m=0-1$ примерно эквивалентны. При их введении кроликам в дозе 1 мг/кг наблюдается симптом склонения головы (Rosnati, 1957b; Scognamiglio, 1958).

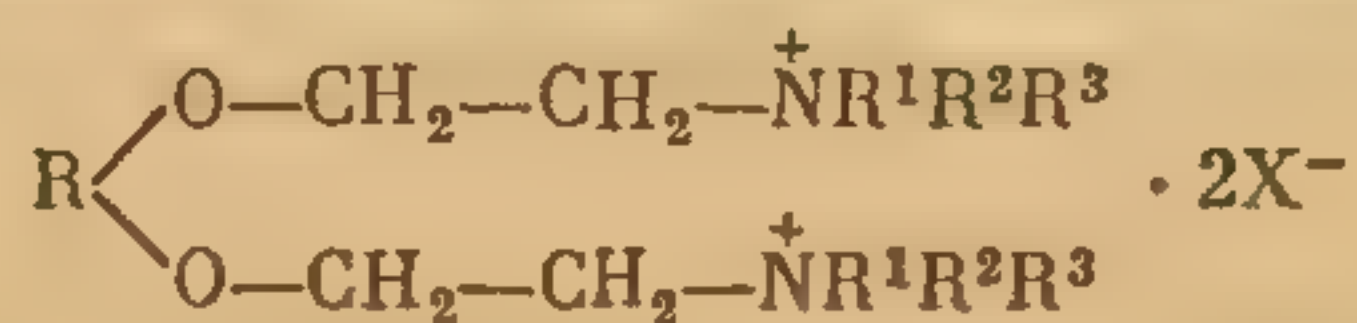
Выраженные курареподобные свойства были обнаружены у майтолона (CIX; Horre, 1950, 1951).



Майтолон (бензохиноний хлорид) в дозе 0,03 мг/кг вызывает у кролика симптом склонения головы, а в дозе 0,4—0,6 мг/кг блокирует передачу возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошки

Производные ароматических дикарбоновых кислот

ТАБЛИЦА 40



Название катиона	R	R ¹	R ²	R ³	X	Кураре-подобная активность ¹	Влияние на ганглии	
							стимулирующее действие	блок
Фталилдихолян		CH ₃	CH ₃	CH ₃	I	25	+	—
		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	I	7	—	+
Изофталилдихолин		CH ₃	CH ₃	CH ₃	I	40	+	—
		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	I	18	—	+
Терефталилдихолин		CH ₃	CH ₃	CH ₃	I	7		
		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	I	3		

¹ По симптому склонения головы у кроликов (даны дозы в миллиграммах на килограмм внутривенно).

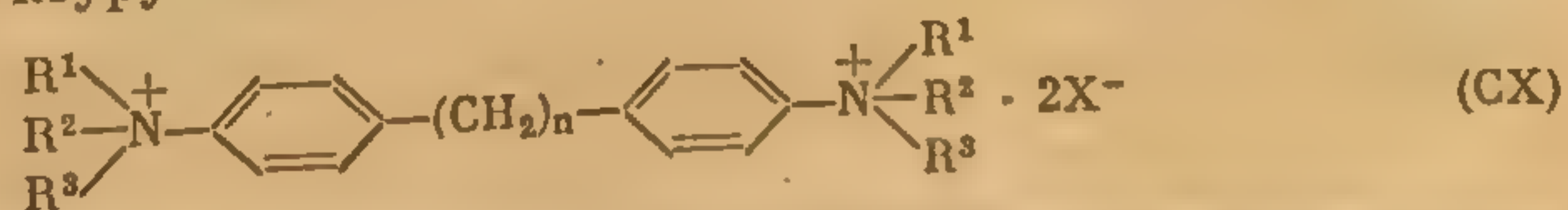
и собаки. По типу действия он аналогичен d-тубокурарин-хлориду. Майтолон обладает антихолинэстеразными свойствами (Норре, 1951). Антихолинэстеразную активность майтолона, которая примерно соответствует 10—25% активности прозерина, связывают с наличием бензильного радикала. Замещение его алифатическими группами или присоединение дополнительных группировок к бензильному радикалу приводит к уменьшению антихолинэстеразных свойств. По ганглиоблокирующей активности (опыты на верхнем шейном ганглии) майтолон уступает d-тубокурарин-хлориду примерно в 10 раз.

Для практики майтолон мало удобен, так как он не имеет антагонистов. Антикурарные вещества — прозерин и эдрофоний — не устраняют его действие. Кроме того, в связи с антихолинэстеразной активностью майтолон вызывает мускариномиметические эффекты — брадикардию, слюнотечение, усиление секреции бронхиальных желез и т. п.

В работе Норре и соавторов (Норре, Funnel, Lare, 1955) были изучены курареподобные свойства некоторых аналогов майтолона (табл. 41). Отмечено, что замещение бензила этильной группой снижает активность в 2—5 раз. Последовательная замена этильных радикалов на метильные сопровождается дальнейшим уменьшением эффективности веществ (за исключением опытов на кошках). Продолжительность действия при этом возрастает.

Триметиламмониевое производное (WIN 5424) имеет элементы действия деполяризующих миорелаксантов. Так, у кошек оно вызывает генерализованные мышечные подергивания; прозерин и эдрофоний усиливают его угнетающее влияние на нервно-мышечную активность. Синергизм прозерина и WIN 5424 был отмечен также у мышей. Между тем в экспериментах на собаках эдрофоний и прозерин выступали в качестве антагонистов этого вещества (Su, Kao, Karp, 1951; Philippot, Dallemagne, 1952). На голубях триэтил-триметиламмониевые соединения вызывают вялый паралич.

У значительного числа ароматических производных, обладающих курареподобным действием, катионные центры разделены двумя фенильными циклами. Так, Thesleff и Unna (1954) изучили ряд соединений, имеющих общую структуру CX:



Судя по результатам экспериментов на мышах, бис-триметиламмониевые соли значительно уступают d-тубокурарин-хлориду. Наиболее эффективное соединение при $n=1$ (средняя парализующая доза для мышей соответствует 0,87 $\mu\text{моль/кг}$, d-тубокурарин-хлорид действует аналогично в дозе 0,13 $\mu\text{моль/кг}$). Увеличение числа метиленовых групп до 2—3 снижает

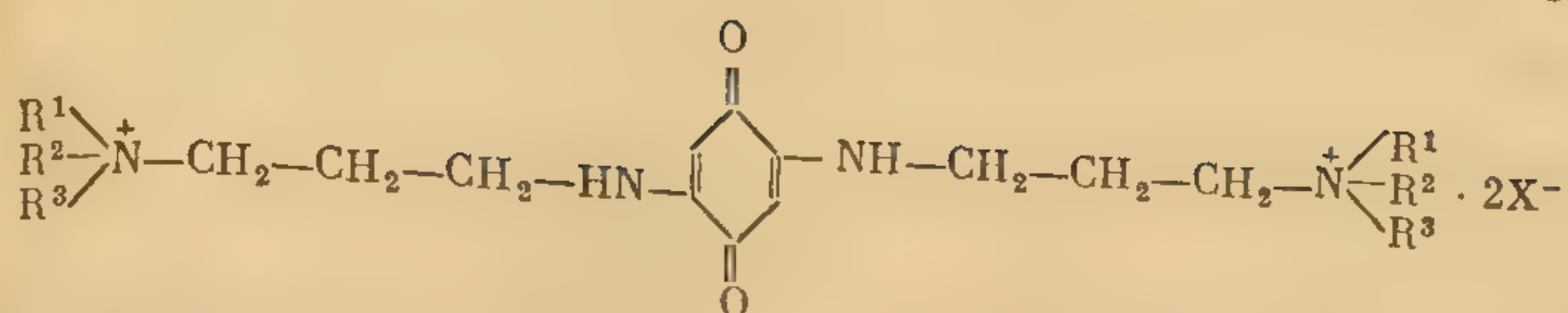
Курареподобная активность бензохинония хлорида (майтолона) и его аналогов

Вещества (WIN)	R ¹	R ²	R ³	X	Угнетение передачи возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу наркотизированной собаки (барбитал-натрий 250 мг/кг) ¹		Симптом склонения головы у не-наркотизированных собак	
					ЭД ₅₀ в мг/кг (внутривенно)	продолжительность действия в минутах	ЭД ₅₀ в мг/кг (внутривенно)	продолжительность действия в минутах
Бензохиноний хлорид	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Бензил	Cl	0,042	30	0,04	12
7846	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	0,105	40	0,08	40
3317	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Br	0,195	50	0,11	60
7558	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Br	0,300	110	0,15	60
5424	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br	0,310	120	0,30	60
7665	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	4-нитробензил	Cl				
7775	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3-нитробензил	Cl				
7758	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	4-хлорбензил	Cl				
7789	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2-хлорбензил	Cl				
d-Тубокурарин-хлорид . . .					0,100	30	0,11	10
Декаметоний					0,042	15	0,055	8
Прозерин								
Эдрофоний хлорид								

¹ Седалищный нерв раздражали максимальными прямоугольными стимулами с частотой 1 стимул в секунду и продолжительностью каждого стимула в 1 мсек.
² Регистрировали тонус третьего века при раздражении преганглионарного ствола прямоугольными стимулами (амплитуда 2 в, частота 8 стимулов в секунду, длительность каждого стимула 1 мсек).

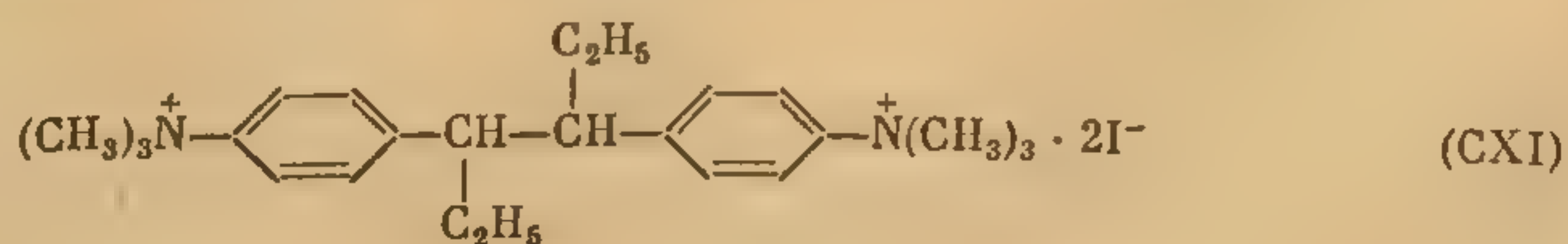
ет курареподобные свойства в 3—5 раз. В опытах на курах эти вещества вызывают и контрактуру, и парализующий эффект. При замещении одной метильной группы бензильным радикалом парализующие свойства усиливаются. Контрактуру мышц у кур бис-диметилбензильное и бис-диметилэтильное производные не вызывают.

ТАБЛИЦА 41



Угнетение передачи возбуждения с сепального нерва на икроножную мышцу у наркотизированных кошек (этиминал-натрий 32 мг/кг) ¹		Симптом склонения головы у кролика		Парализующее влияние на голубей		Парализующее влияние на мышеч (по методике с наклонной плоскостью)		Антихолинэстеразные свойства (источником холинэстеразы служили эритроциты собаки). Активность прозерина = 100	Угнетение верхнего шейного ганглия кошки, наркотизированной этиминал-натрием ЭД ₅₀ в мг/кг внутривенно ²
ЭД ₅₀ в мг/кг (внутривенно)	продолжительность действия в минутах	ЭД ₅₀ в мг/кг (внутривенно)	продолжительность действия в минутах	ЭД ₅₀ в мг/кг (внутривенно)	продолжительность действия в минутах	ЭД ₅₀ в мг/кг (подкожно)	продолжительность действия в минутах		
0,055	20	0,03	6	0,03	6	0,55	10	25,0	1,9
0,124	43	0,09	8	0,14	12	0,56	20	1,8	5,5
0,170	30	0,12	8	0,15	40	0,43	22	1,1	7,1
0,415	130	0,20	75	0,13	30	0,50	20	0,4	18,0
0,060	36	0,40	100	0,22	15	0,70	20	0,03	> 32,0
								0,6	
								11,0	
								11,0	
								210,0	
0,120	25	0,12	5	0,10	10	0,40	10	0,03	0,2
0,017	20	0,10	4	0,09	5	1,60	10	0,11	14,2
								100,0	
								0,4	

К весьма активным недеполяризующим миорелаксантам относится парамион (СХІ; С. Ф. Торф, Н. В. Хромов-Борисов, Б. М. Бутаев и М. А. Гребенкина, 1952; Б. М. Бутаев, 1953, 1957).



Симптом склонения головы у кролика возникает при введении 0,07 мг/кг парамина, а передачу возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошки он блокирует в дозе 0,2—0,3 мг/кг. По характеру нервно-мышечного блока парамин относится к недеполяризующим миорелаксантам. Антагонистом его является прозерин.

При изучении бис-алкиламмониевых производных дифенилэтана (Cavallini, Ferrari, Mantegazza, Massarani, 1951; Mantegazza, Fiorio, 1955; табл. 42) было показано, что вещества типа CXII обладают выраженной курареподобной активностью.



В экспериментах на изолированном френико-диафрагмальном препарате крысы наиболее эффективными были бис-диэтилметил и бис-диметила-этиламмониевые производные (табл. 42). Они несколько превосходили по активности d-тубокурарин-хлорид, но это различие было невелико. У кроликов № 547 при внутривенном введении вызывал симптом склонения головы в дозе 45 мкг/кг, а № 676 в дозе 75 мкг/кг (даны минимальные дозы). Введение бензильных радикалов оказывало неблагоприятное влияние.

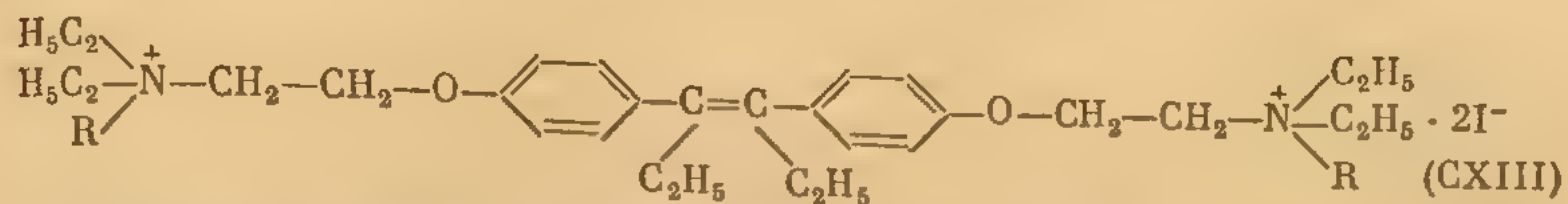
ТАБЛИЦА 42
Курареподобная активность бис-алкиламмониевых производных дифенилэтана

$$R \overset{+}{N}-(CH_2)_2-O-\langle\bigcirc\rangle-(CH_2)_2-\langle\bigcirc\rangle-O-(CH_2)_2-\overset{+}{N}R_3 \cdot 2X^-$$

Номер (MG)	NR ₃	X	Относительная активность (активность d-тубокурарин-хлорида = 100) ¹
4080	N(CH ₃) ₃	I	81
1083	N(CH ₃) ₂ (C ₂ H ₅)	I	134
547	NCH ₃ (C ₂ H ₅) ₂	I	166
676	N(C ₂ H ₅) ₃	I	90
1105	N(CH ₃) ₂ (CH ₂ C ₆ H ₅)	Br	23
972	N(C ₂ H ₅) ₂ (CH ₂ C ₆ H ₅)	Br	81
d-Тубокурарин-хлорид			100
Декаметоний			5,5

¹ Определялась концентрация, в которой вещества уменьшают амплитуду сокращений изолированной диафрагмы крысы при электрическом раздражении диафрагмального нерва (10 стимулов в минуту, 0,2 мсек, 0,2—0,3 мА). Данные обрабатывали по Bliss (1951).

Курареподобные свойства были обнаружены и у бис-четвертичных аммониевых производных диэтилстильбена (CXIII).

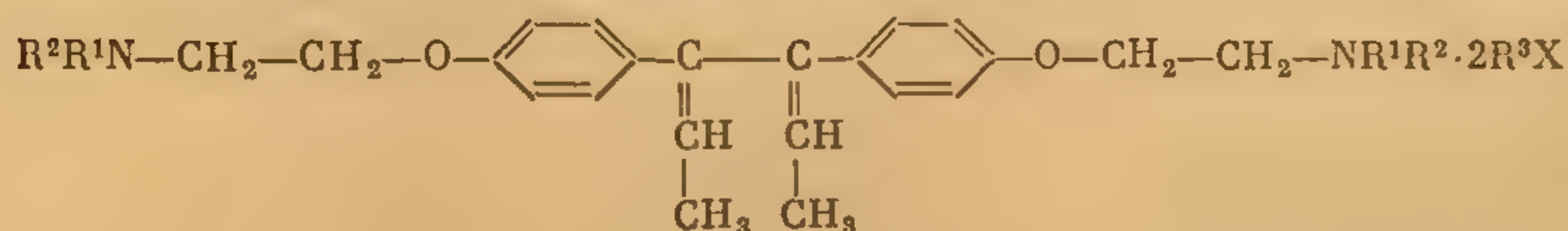


При $\text{R} = \text{CH}_3$ вещество (MG 542) вызывало симптом склонения головы у кроликов, начиная с $45 \mu\text{г/кг}$, а при $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ (MG 739) с $75 \mu\text{г/кг}$. Эзерин усиливал парализующее действие MG 542 в опытах на кроликах. Вместе с тем конгорот является антагонистом этого соединения. На прямой мышце живота лягушки MG 542 предупреждал стимулирующий эффект ацетилхолина.

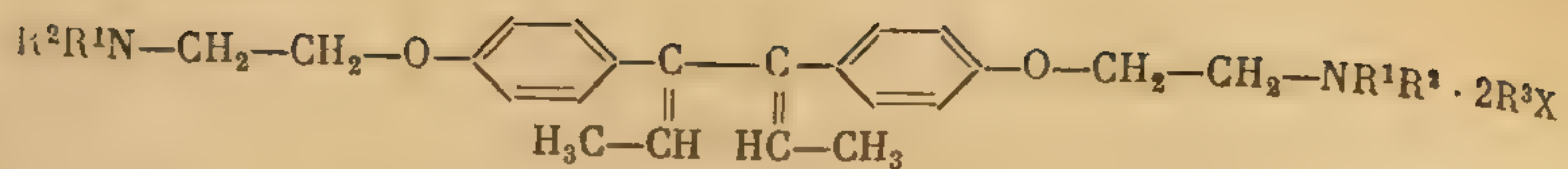
Hazard и соавторы (Hazard, Cheymol, Chabrier, Corteggiani, Muller, Bourillet, 1954) (табл. 43) изучали курареподобные свойства в ряду бис-четвертичных аммониевых солей диенэстрола (CXIV).

ТАБЛИЦА 43

Курареподобная активность бис-четвертичных аммониевых производных диенэстрола



Номер (Н. С.)	NR^1R^2	R^3X	ЛД ₅₀ в мг/кг при внутри- венном вве- дении белым мышам	Опыты на кроликах (мг/кг; внутривенно)		
				симптом склонения головы	остановка дыхания	остановка сердца
700	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	CH_3I	0,035	0,072	0,108	0,126
701	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$	0,030	0,095	0,14	0,185
702	Морфолил	CH_3I	0,125	0,19	0,34	0,44
703	Морфолил	Метилкамфор- сульфонат	0,200	0,16	0,31	0,40
704	Пиперидил	CH_3I	0,055	0,101	0,188	0,208
705	Морфолил	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$	0,280	0,33	0,52	0,70
706	Морфолил	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	0,190	0,39	0,65	1,22
707	Морфолил	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$	0,270	0,32	0,69	1,00
d-Тубокурарин-хлорид			0,15	0,20	0,40	0,50



(CXIV)

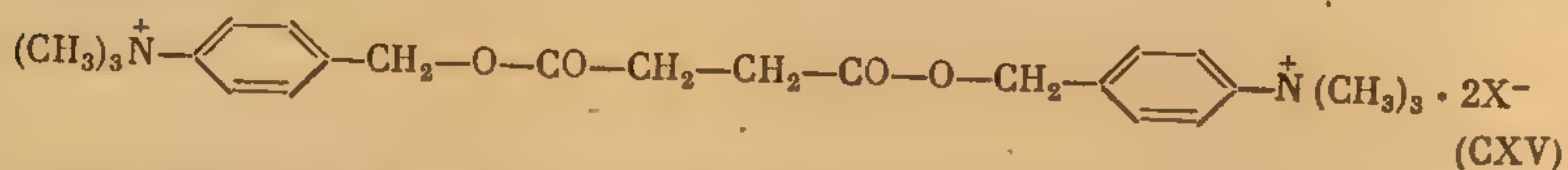
NR^1R^2N : $(C_2H_5)_2$; пиперидил; морфолил

R^3X = метилгалогенид, этилгалогенид, бензилгалогенид

Испытанные вещества оказались весьма эффективными миорелаксантами (табл. 43). Одни более активны, чем d-тубокурарин-хлорид (700, 701, 704), другие — близки к последнему. Замещение диэтиламинной группировки (NR^1R^2) пиперидильной и тем более морфолильной сопровождалось снижением активности. Что касается значения R^3X , то наиболее выраженные курареподобные свойства были обнаружены у хлорбензилатов ($R^3X = C_6H_5CH_2Cl$), затем следовали (по убывающей степени) йодэтилаты, йодметилаты, метилкамфорсульфонаты (Hazard, Cheymol, Chabrier, Corteggiani, Muller, Gay, 1953). Авторы считают, что действие испытанных веществ не устранялось применением прозерина и моранила. Конгорот лишь временно и частично уменьшал эффективность этих соединений.

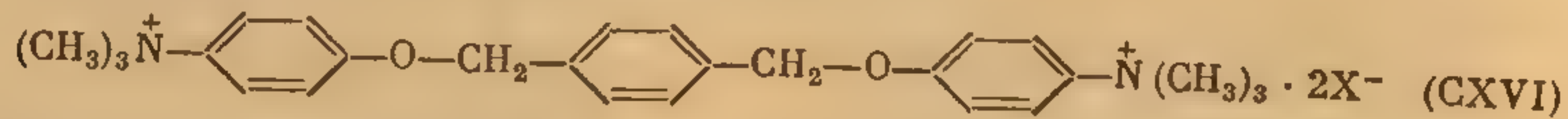
Аналогичный ряд соединений был испытан Lewis с соавторами (Lewis, Preat, Dauby, 1953; табл. 44).

Курареподобные свойства были также отмечены у CXV (Frederiksson, 1957).



Это вещество вызывает симптом склонения головы у кролика в дозе 1,2 мг/кг.

В значительной степени выражены курареподобные свойства у соединения с тремя ароматическими циклами (CXVI).

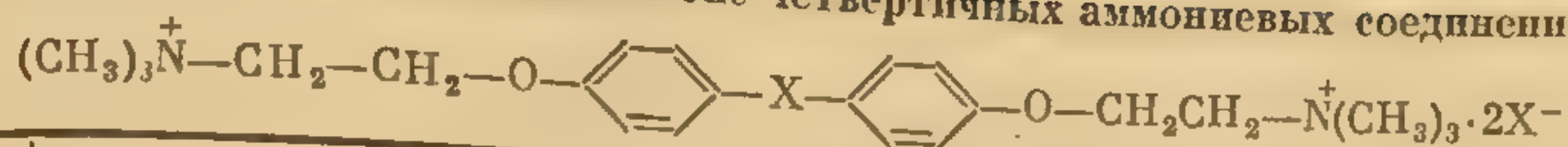


Для того чтобы вызвать симптом склонения головы у кролика, требуется ввести внутривенно 0,1 мг/кг этого вещества (Funke, Kreusker, Depierre, 1950).

Более высокая курареподобная активность, чем у d-тубокурарин-хлорида была обнаружена у бис-четвертичных солей, имеющих в центральной части молекулы флуоренильную группировку (CXVII; Medesan, Stoica, 1960).

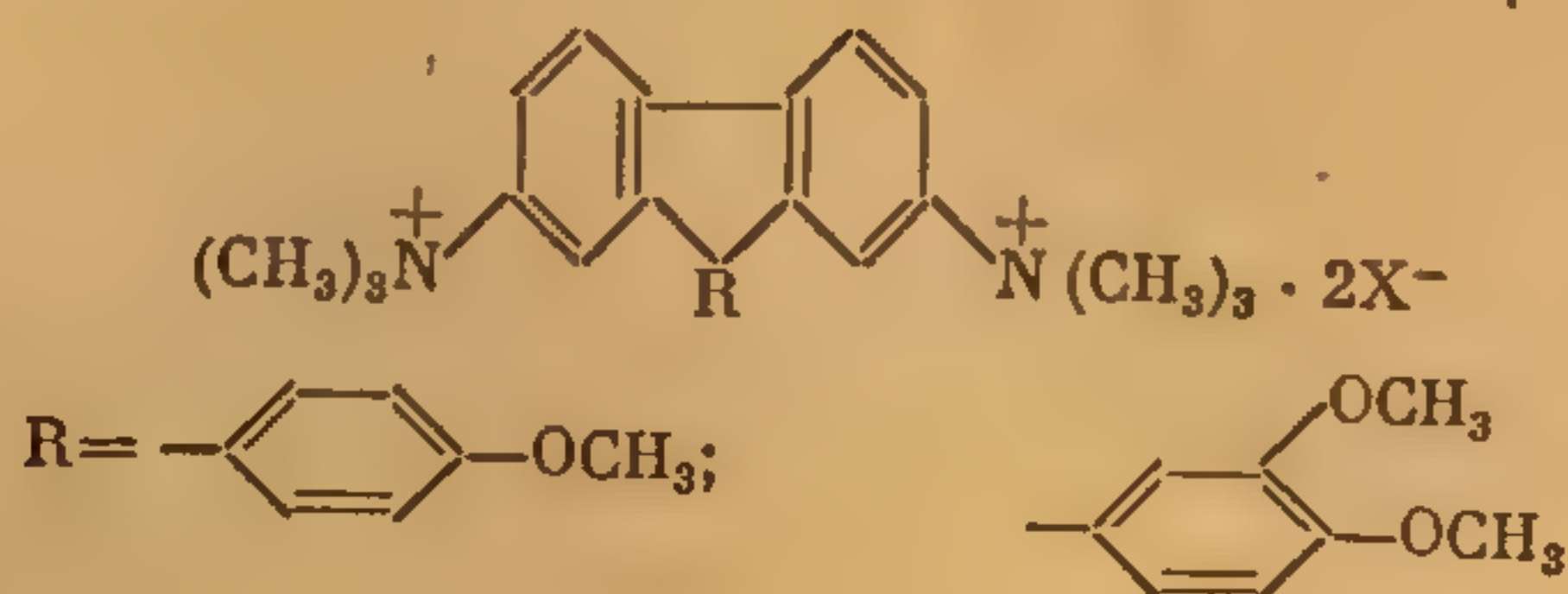
Курареподобная активность бис-четвертичных аммониевых соединений

ТАБЛИЦА 44



Номер вещества	X	Симптом склонения головы у кролика		Угнетение передачи возбуждения с седатического нерва на икроножную мышцу у кролика		Угнетение передачи возбуждения с седатического нерва на икроножную мышцу у собаки (дана относительная активность)	ЛД ₅₀ для мышей при внутривенном введении вещества (даны дозы в мг/кг)
		относительная активность (в скобках даны минимальные дозы в мг/кг внутривенно)	время действия в минутах	относительная активность	время действия в минутах		
249	—	15 (1)	> 45	< 10			
253	—CH ₂ —			< 17			
266	—CH=CH—	21,5 (0,7)	8	50	17		1,3
260	—CH=C— CH ₃	60 (0,25)	6	50	7		0,45
256	—CH=C— C ₂ H ₅	91 (0,165)	7	108	31	70	0,45
270	—CH=C— C ₃ H ₇ (изо)			< 10			
258	—CH=C— C ₃ H ₇ (н)	375 (0,04)	4—16	336	39		0,10
265	—CH=C— C ₄ H ₉ (н)	500 (0,03)	14	500	40		
228	—C=C— C ₂ H ₅	500 (0,03)		666	55	666	0,08
263	—C=C— C ₂ H ₅	200 (0,075)	12	240	32		0,3
264	—C=C— C ₄ H ₉ (н)			500	48		

Номер вещества	X	Симптом склонения головы у кролика		Угнетение передачи возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кролика		Угнетение передачи возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у собаки (дана относительная активность)	ЛД ₅₀ для мышей при внутривенном введении веществ (даны дозы в мг/кг)
		относительная активность (в скобках даны минимальные дозы в мг/кг внутривенно)	время действия в минутах	относительная активность	время действия в минутах		
251	—CH ₂ —CH ₂ —	25 (0,6)		22	7		1,75
261	—CH ₂ —CH— CH ₃	55 (0,27)		36	13		0,6
255	—CH ₂ —CH— C ₂ H ₅	75 (0,2)		120	16	100	0,35
268	—CH ₂ —CH— C ₃ H ₇ (изо)	60 (0,25)	10	120	17	120	0,6
259	—CH ₂ —CH— C ₃ H ₇ (н)	100 (0,15)		142	20		0,3
267	—CH ₂ —CH— C ₄ H ₉ (н)			180	32		
230	—CH—CH— C ₂ H ₅ C ₂ H ₅	300 (0,05)		666	43	666	0,08
d-Тубокурарин-хлорид		100 (0,15)		100	16		
Пиролаксон		43 (0,35)	4	50	16	100 33	0,15 3,5



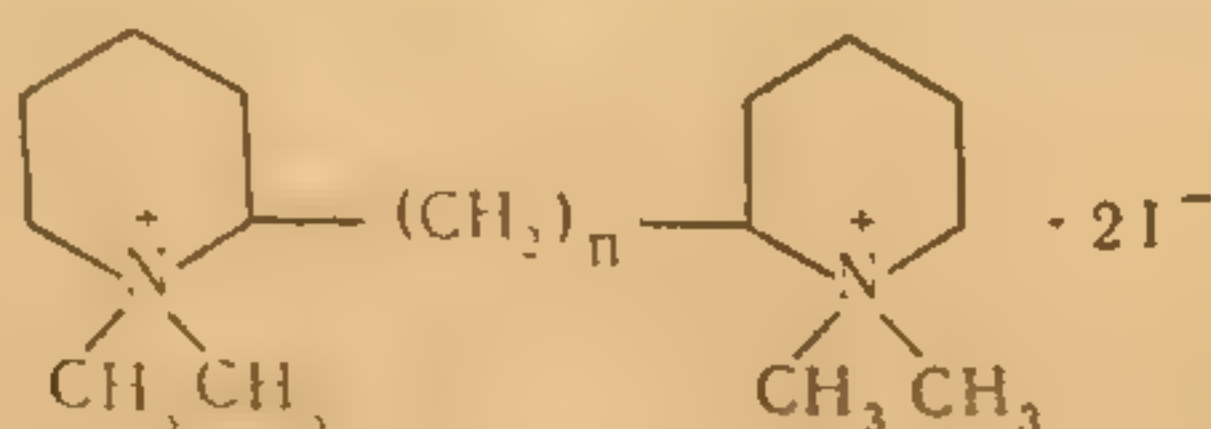
(CXVII)

4. Гетероциклические соединения

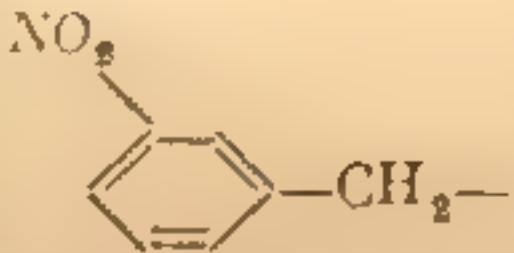










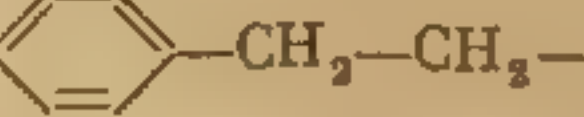
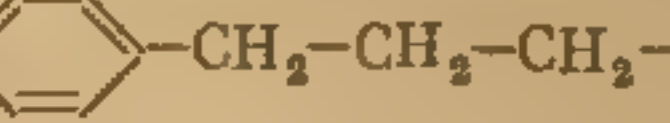
Симметричные 2,2-полиметилен-бис-пиперидиновые соли (CXVIII) в зависимости от значения n действуют либо как недеполяризующие миорелаксанты, либо вызывают деполяризацию (табл. 45). Ряд веществ имеет смешанный тип действия (Mantegazza, 1955).

ТАБЛИЦА 45












Курареподобные свойства бис-пиперидиновых солей

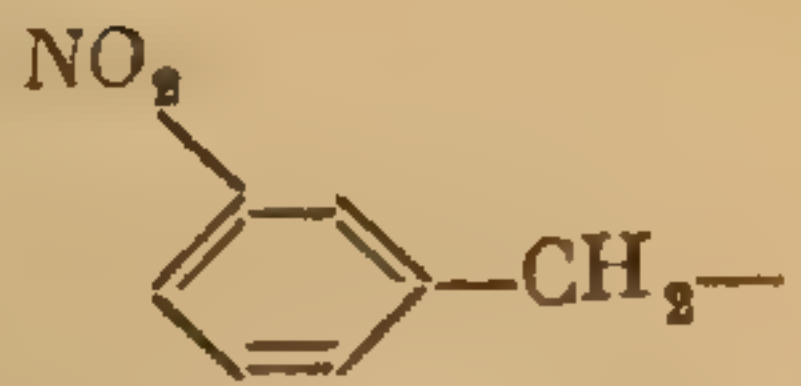







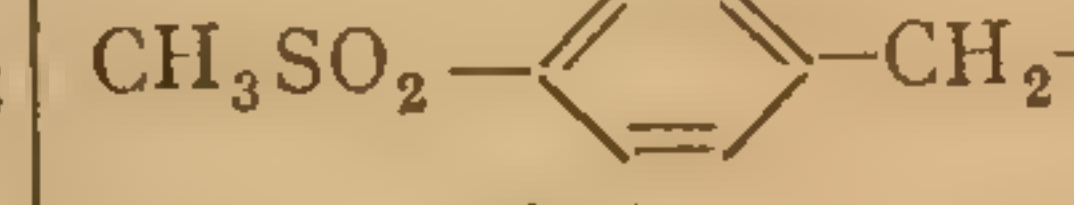
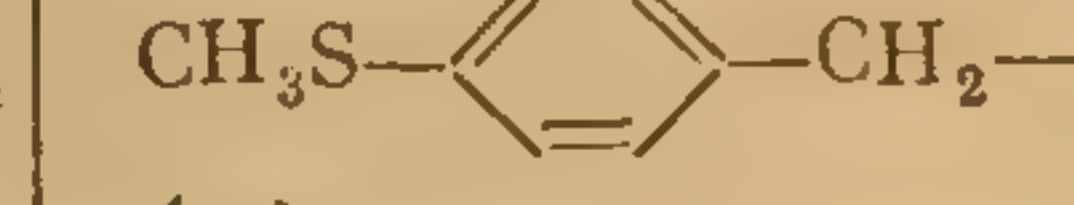

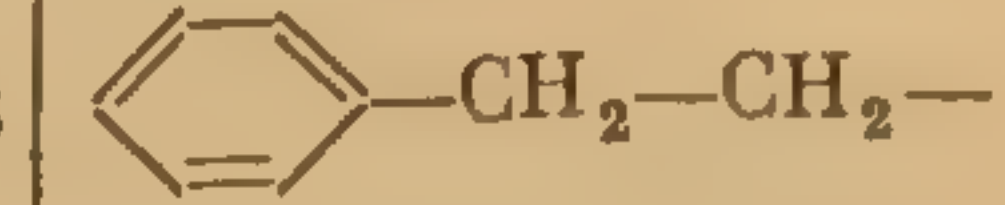
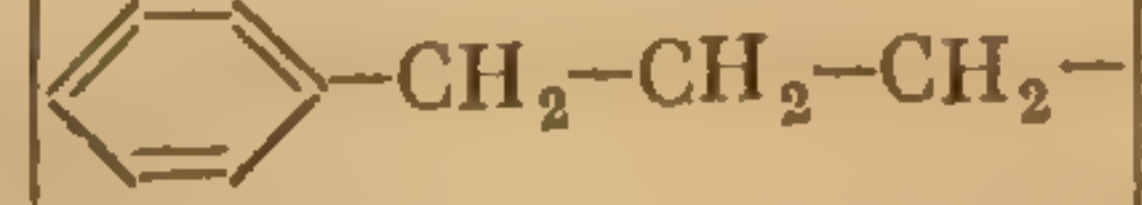


n	Седальный нерв—икроножная мышца цыпленка (диаловый наркоз 50 мг/кг внутривенно; искусственное дыхание)						Парализующее влияние на крыс (опыты на наклонной плоскости)		
	парализующее действие (снижение амплитуды сокращений мышцы на 50%)		контрактура (повышение тонуса мышцы на 50%)		относительная активность		ЭД ₅₀ (внутривенно)		относительная активность (активность d-тубокурарина=100)
	дозы веществ (внутривенно)				активность d-тубокурарина=100	активность декаметония=100	мг/кг	μмоль/кг	
мг/кг	μмоль/кг	мг/кг	μмоль/кг						
3	3,25	6,23			4,49		2,7	5,17	1,47
4	4,85	9,05			3,09		3,05	5,69	1,34
5	0,98	1,79			15,65		14,5	26,36	0,29
6	0,64	1,13			24,75		3,79	6,72	1,13
7			0,58	1,003		2,09	3,8	6,57	1,16
8			0,12	0,21		10	2,5	4,22	1,8
11			0,06	0,1		21	0,53	0,84	9,05
12	0,09	0,15			185,18		0,25	0,39	19,49
d-Тубокурарин-хлорид	0,22	0,28			100		0,06	0,076	100
Декаметоний			0,01	0,021		100	2,32	4,53	
Сукцинилхонин							0,36	0,66	

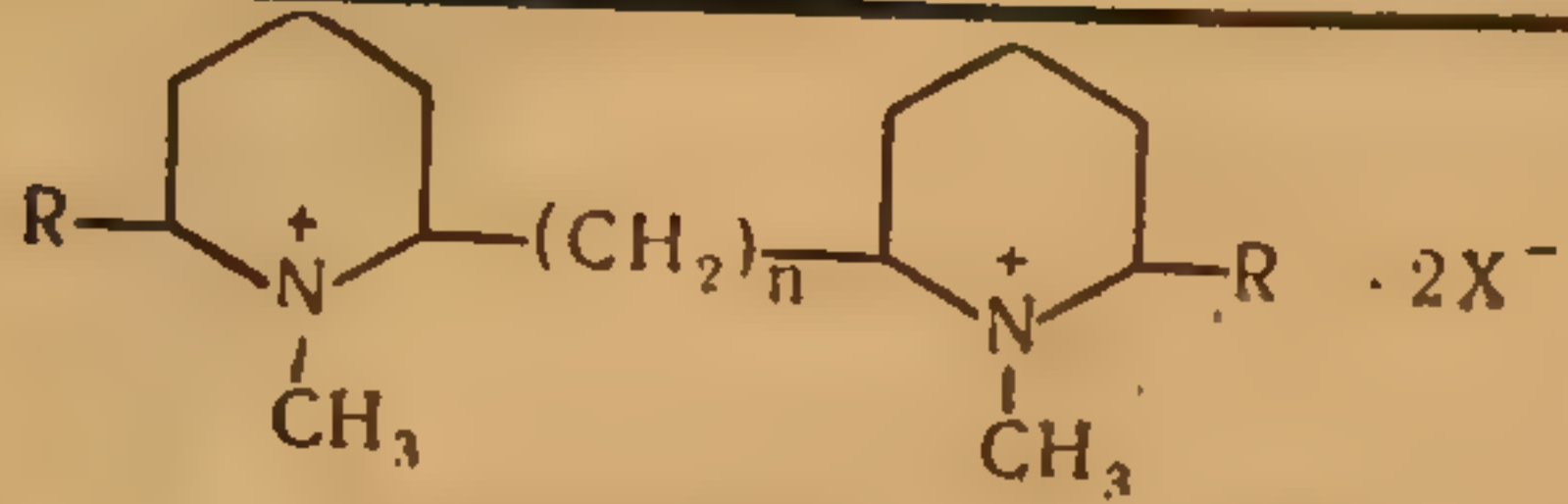




4314		CH ₃	2	1	-	0,38 (1/8)	0,86	0,12 (2)		1/4	1
4377		CH ₃	2	4	+	0,05 (1)	0,096	0,025 (7)	0,182 (1)	1/8	2
4728		CH ₃	3	1	+	0,16 (1/3)	0,36			1/3	
4479		CH ₃	2	1/4	-		2,7			1/12	
4379		CH ₃	2	3	+	0,24 (1/5)	0,54	0,087 (2)		1/50	1
4473		CH ₃	2	2	+	0,35 (1/7)	0,87	0,061 (3)	>1,0	1/25	1/16
4558		CH ₂	2	1	+	0,32 (1/6)	0,92	0,1 (2)	>1,0	1/12	5
4643		CH ₃	2	2	+	0,27 (1/5)	0,48	0,1 (2)	1,3 (1/8)	1/12	2
4702		CH ₃	2	1/2	+	0,61 (1/12)	2,25			1/75	
4704		CH ₃	2	1/2	+	0,25 (1/5)	1,03			1/3	
3764		CH ₃	2	1,5	+		2,25			1/6	
4113		CH ₃	2	2	+	0,305 (1/6)	0,655	0,172 (1)	0,75 (1/10)	1	1/12
4631		CH ₃	2	1/2	+	0,43 (1/8)	1,02			1/3	
	d-Тубокурарин-хлорид			1	+	0,051 (1)	0,097	0,17 (1)	0,175	1	1

Курареподобная активность бис-четвертичных-4,4'-полиметилен-бис-пиперидиновых солей

Вещества Ro 2—				Курареподобная активность										
				R	R ¹	n	относительная активность	угнетение нервно-мышечной передачи у кошек	опыты на мышцах		симптом склонения головы у кроликов (ЭД ₅₀ в мг/кг внутривенно)	симптом склонения головы у обезьян (ЭД ₅₀ в мг/кг внутривенно)	Угнетение верхнего шейного ганглия кошки (дана относительная активность)	Угнетение передачи возбуждения с блуждающего нерва на сердце у наркотизированной собаки (дана относительная активность)
				эффективность тензилон в качестве антагониста	парализующее действие (ПД ₅₀ в мг/кг внутривенно)	ЛД ₅₀ в мг/кг внутривенно								
3953		CH ₃	CH ₃	6	8	—	+	0,43 (1/8)	0,68	0,29 (1/2)			1/9	
3710		CH ₃	CH ₃	0	1	+	+	1,60 (1/30)	3,7					
3799		CH ₃	CH ₃	2	4	+	+	0,21 (1/4)	0,42	0,06 (4)	0,45 (1/3)		1/3	2
4478		CH ₃	CH ₃	3	2	+	+	0,42 (1/8)	0,75	0,25 (1)			1/3	2
3969		CH ₃	CH ₃	4	1	+	+	0,31 (1/6)	0,74	0,15 (1)			1/3	
4359		CH ₃	CH ₃	6	1/2	+	+	0,31 (1/6)	0,55				1/2	
4086		CH ₃	CH ₃	7	1/8	+	+		0,66				2/3	
4359		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2	2	+	+		0,88				1/10	1/8
4109		C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	2	1/2	+	+	0,52 (1/10)	1,12	0,27 (1/2)			1/10	
4110		C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	2	1	+	+	0,41 (1/8)	1,12	0,34 (1/2)			1/2	1

4314		CH ₃	2	1	+	0,38 (1/8)	0,86	0,12 (2)		1/4	1
4377		CH ₃	2	4	+	0,05 (1)	0,096	0,025 (7)	0,182 (1)	1/8	2
4728		CH ₃	3	1	+	0,16 (1/3)	0,36			1/3	
4479		CH ₃	2	1/4	+		2,7			1/12	
4379		CH ₃	2	3	+	0,24 (1/5)	0,54	0,087 (2)		1/50	1
4473		CH ₃	2	2	+	0,35 (1/7)	0,87	0,061 (3)	>1,0	1/25	1/16
4558		CH ₃	2	1	+	0,32 (1/6)	0,92	0,1 (2)	>1,0	1/12	5
4643		CH ₃	2	2	+	0,27 (1/5)	0,48	0,1 (2)	1,3 (1/8)	1/12	2
4702		CH ₃	2	1/2	+	0,61 (1/12)	2,25			1/75	
4704		CH ₃	2	1/2	+	0,25 (1/5)	1,03			1/3	
3764		CH ₃	2	1/5	+		2,25			1/6	
4113		CH ₃	2	2	+	0,305 (1/6)	0,655	0,172 (1)	0,75 (1/10)	1	1/12
4631		CH ₃	2	1/2	+	0,43 (1/8)	1,02			1/3	
	d-Тубокурарин-хлорид			1	+	0,051 (1)	0,097	0,17 (1)	0,175	1	1

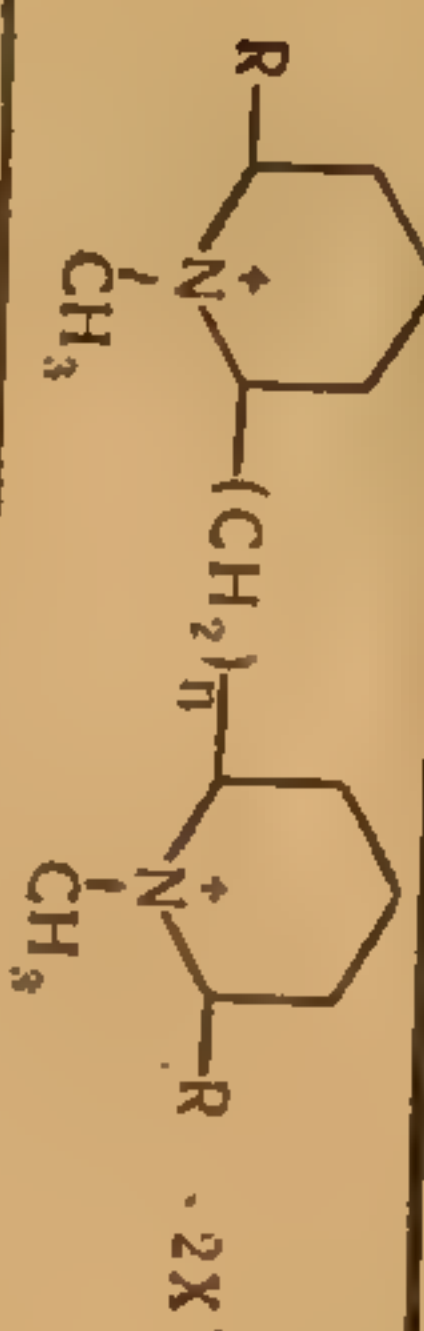




Бис-четвертичные-2,2'-полиметилеи-бис-пиперидиниевые соли

<div></div>			Куаресподобная активность								Угнетение верхнего шейного ганглия кошки (дана относительная активность)	Угнетение передачи возбуждения с блуждающего нерва на сердце у наркотизированной собаки (дана относительная активность)
Вещества Ro 2-	R	n	угнетение нервно-мышечной передачи у кошек		опыты на мышах		симптом склонения головы у кроликов (ЭД ₅₀ в мг/кг внутривенно)	симптом склонения головы у обезьян (ЭД ₅₀ в мг/кг внутривенно)				
			относительная активность	эффективность тензилон в качестве антагониста	парализующее действие (ПД ₅₀ в мг/кг внутривенно)	ЛД ₅₀ в мг/кг внутривенно						
4701		5	1	+	0,5 (1/10)	0,9	0,032 (5)	0,94 (1/16)	1/2	2		
4662		6	2	+	0,19 (1/4)	0,31	0,138 (1)	0,59 (1/3)	1/10	4		
4705		7	1	+	0,20 (1/4)	0,355	0,114 (1)	0,30 (1/2)	1/6	1/2		
4847		8	1/2	+	0,18 (1/4)	0,23						

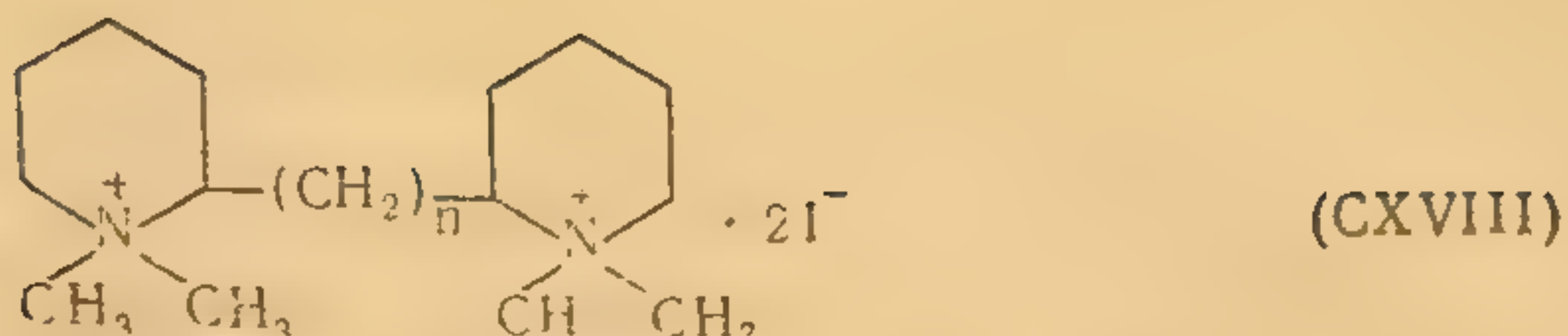
Примечание. Активность d-тубокурарин-хлорида принята за 1. В скобках указана относительная активность веществ (по сравнению с d-тубокурарин-хлоридом).

Бис-четвертичные-2,2'-полиметилен-бис-пиперидиновые соли

Продолжение

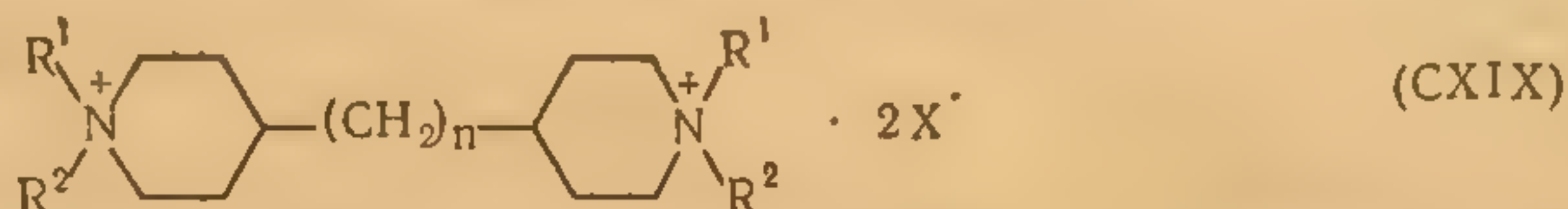
Вещества Ro 2—		п		Кураеподобная активность											
		относительная активность		угнетение нервно-мышечной передачи у кошек		опыты на мышцах		симптом склонения головы у кроликов (ЭД ₅₀ в мг/кг внутривенно)		симптом склонения головы у обезьян (ЭД ₅₀ в мг/кг внутривенно)		Угнетение верхнего шейного ганглия кошки (дана относительная активность)		Угнетение передачи возбуждения с блуждающего нерва на сердце у наркотизированной собаки (дана относительная активность)	
		эффективность тензилон в качестве антагониста		парализующее действие (ПД ₅₀ в мг/кг внутривенно)		ЛД ₅₀ в мг/кг внутривенно		симптом склонения головы у обезьян (ЭД ₅₀ в мг/кг внутривенно)							
4701		5	1	+	0,5 (1/10)	0,9	0,032 (5)	0,94 (1/16)	1/2	2					
4662		6	2	+	0,19 (1/4)	0,31	0,138 (1)	0,59 (1/3)	1/10	4					
4705		7	1	+	0,20 (1/4)	0,355	0,114 (1)	0,30 (1/2)	1/6	1/2					
4847		8	1/2	+	0,18 (1/4)	0,23									

Примечание. Активность d-тубокурарин-хлорида принята за 1. В скобках указана относительная активность веществ (по сравнению с d-тубокурарин-хлоридом).



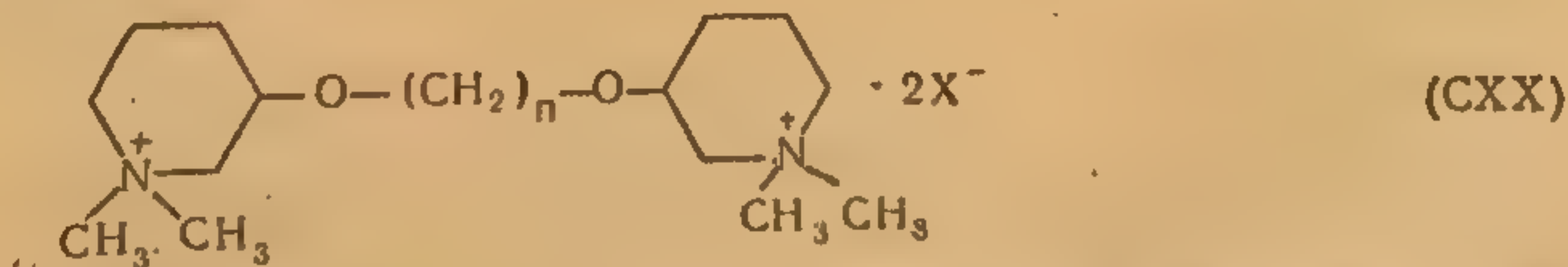
В этом ряду наибольший интерес представляет 2,2'-декаметилеп-бис-(N-диметил)-пиперидиний дийодид. Судя по экспериментам, проведенным на разных животных, по активности он в большинстве случаев аналогичен d-тубокурарин-хлориду, но действует очень кратко временно. Обладает ганглиоблокирующей активностью.

На примере бис-пиперидиниевых производных CXVIII и CXIX Randall (1952) показал, что у диметилпиперидиниевых солей с деполяризующими свойствами замена одной метильной группы на арилалкильный радикал превращает вещества в недеполяризующие (табл. 46).



Особенно благоприятное влияние на активность веществ оказывали нитробензильный и нитрофенэтильный радикалы. Из испытанных средств наиболее выраженным угнетающим влиянием на нервно-мышечную передачу у различных животных обладал 4,4'-этилен-бис[1-(п-нитрофенэтил)-1-метилпиперидинийбромид]. Это соединение (Ro 2—4377, $n=2$, $R^1=CH_3$; $R^2=NO_2-C_6H_4-CH_2-CH_2-$) вызывает симптом склонения головы у кроликов в дозе 0,025 мг/кг, а у обезьян в дозе 0,182 мг/кг. В опытах на кошках оно в 4 раза превосходит d-тубокурарин-хлорид, у птиц Ro 2—4377 вызывает вялый паралич. Антагонистом этого вещества является тензилон.

В ряду СХХ при $n=5-8, 10, 12, 14$ было показано, что максимальная активность наблюдается при $n=12$. Последнее соединение примерно эквивалентно d-тубокурарин-хлориду. В отличие от низших гомологов этого ряда вещества с $n=12$ и 14 контрактуру мышц не вызывают (Fisher, Kesling, 1958).

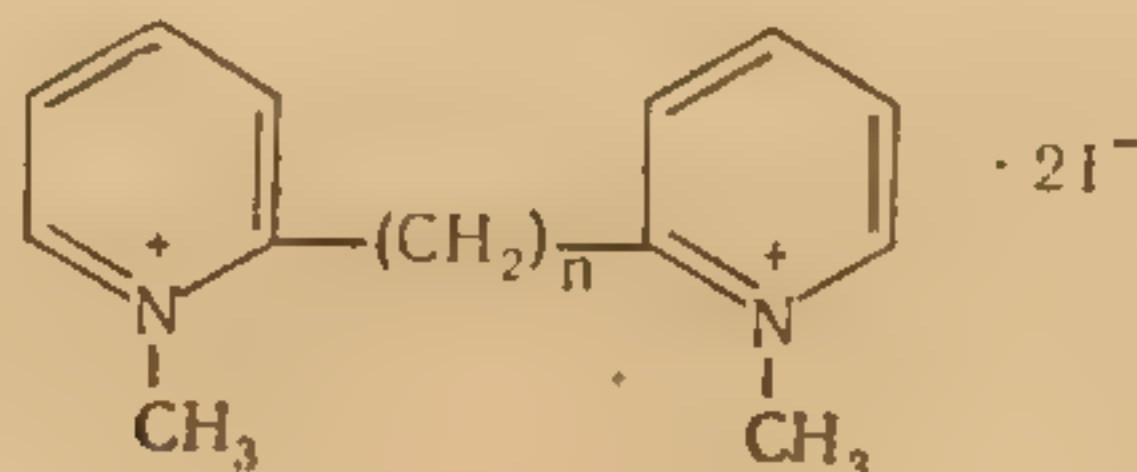


Бис-пиридиновые соли с общей структурой СХХІ блокируют нервно-мышечную передачу по типу d-тубокурарин-хлорида, но значительно уступают ему по активности (табл. 47; Mantegazza, 1955).

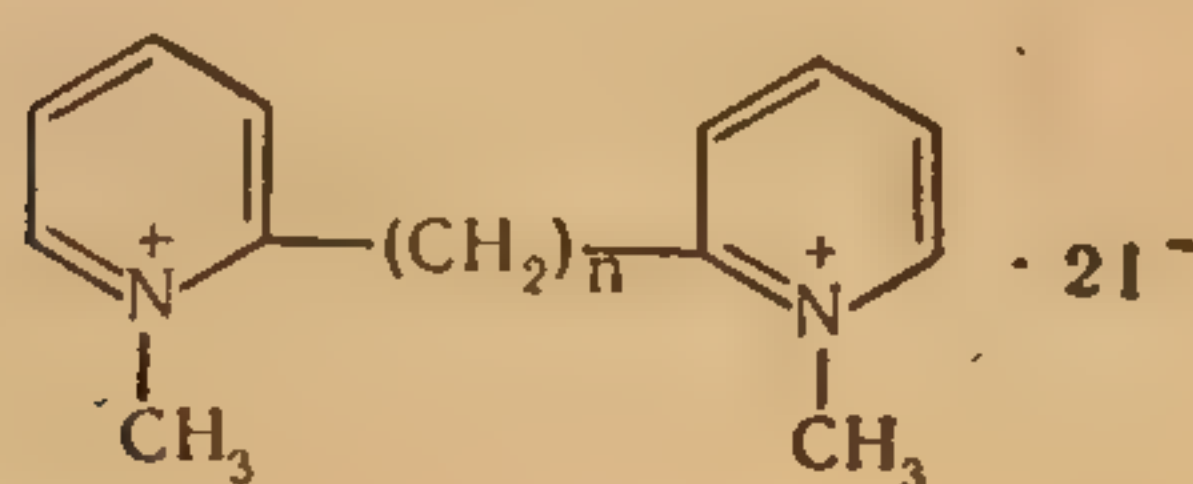
Примечание. Активность d-тубокураин-хлорида принята за 1. В скобках указана активность хлорида.

ТАБЛИЦА 47

Курареподобные свойства бис-пиридиниевых солей

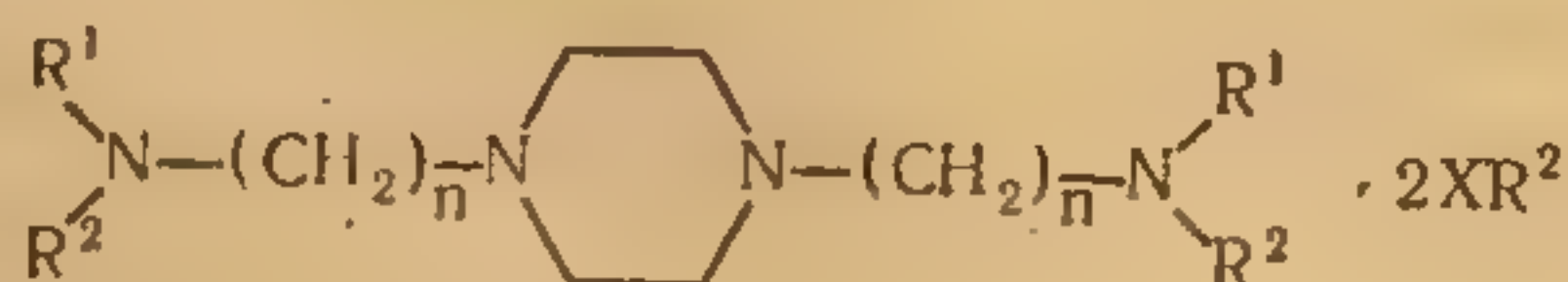


n	Седативный перв-ичноножная мышца цыпленка (диалог- вый наркоз 50 мг/кг внутривенно; искусственное дыхание; вещества вводились внутривенно)		
	парализующее действие (снижение амплитуды сокращений мышцы на 50 %)		относительная активность (актив- ность d-тубокурарин- хлорида=100)
	мг/кг	μмоль/кг	
3	18	Ориенти- ровоч- ные дан- ные	
4	60		
5	7,5		
6	5,5		
7	1,70		
8	0,74	3,16	8 86
11	0,43	1,34	20 88
12	0,39	0,73	38 31
		0,64	43,67
d-Тубокурарин- хлорид	0,22	0,28	100



(CXXI)

Hazard и соавторы (Hazard, Cheymol, Chabrier, Corteggiani, Nicolas, 1950) изучали курареподобную активность соединений типа CXXII.



(CXXII)

Исследованные соединения отличались по строению катионных группировок, а также по характеру ионов, принимающих участие в солеобразовании.

Активность веществ определялась на кроликах (по симптому склонения головы, остановке дыхания и сердца), на лягушках (по симптому переворачивания и по антагонизму с ацетилхолином на прямой мышцах (по средней смертельной дозе). При $n=2$ (табл. 48) наименее активно вещество № 295, наиболее эффективны № 339, 340, 336 и 334. По характеру действия они аналогичны d-тубокурарин-хлориду. Однако по способности вызывать симптом склонения головы они менее эффективны, чем d-тубокурарин-хлорид.

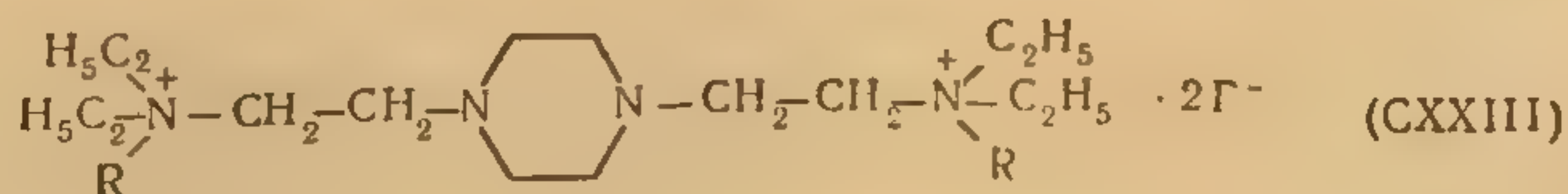
По курареподобной активности (учитывая симптом склонения головы у кроликов) вещества типа CXXII (табл. 48) располагаются в следующем убывающем порядке.

NR'R ²	Вещества
Пиперидил	339, 336, 334
Диэтил	340, 313, 292, 291, 314
Диаллил	377 (занимает место между 292 и 291)
Диметил	324, 342, 323, 341
Морфолил	296, 295

Йодэтилаты оказались более эффективными, чем йодметилаты. При сопоставлении значения X было отмечено, что наиболее эффективны йодсодержащие соли, затем следуют вещества с $X = \text{Br} > \text{Cl} > \text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_3$.

Параллелизма в результатах опытов на теплокровных и холоднокровных животных обнаружено не было.

Hazard и соавторы (Hazard, Cheymol, Chabriel, Corteggiani, Nicolas, 1950; Hazard, Cheymol, Chabrier, Bourillet, 1957; табл. 49) в ряду пиперазиновых производных (CXXIII) исследовали также значение R.



где $\text{R} = \text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ при $n=1-16$;
 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{X}$, при $\text{X} = \text{Cl}$ (в орто- или пара-положении) и H

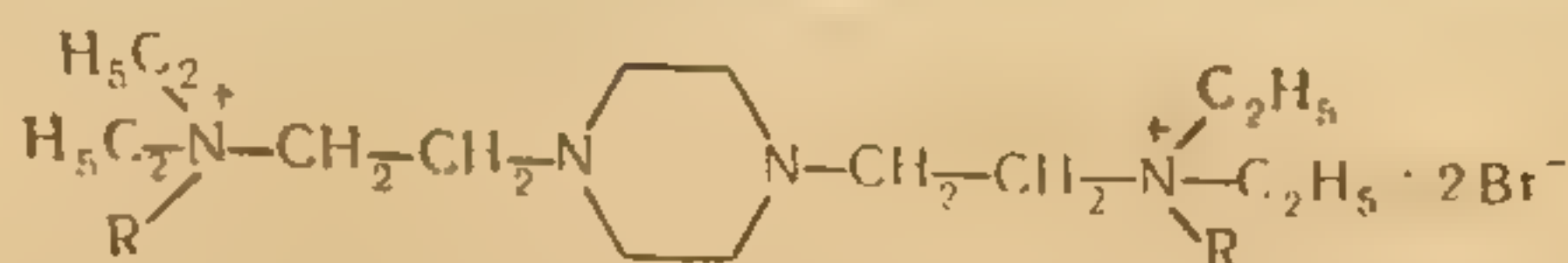
Курареподобная активность бис-четвертичных аммониевых соединений

Номер (Н.С.)	Вещества		Опыты на мышах (ЛД ₅₀ в мг/кг при внутривенном введении)	Опыты на кроликах (дозы в мг/кг при внутривенном введении веществ)			Опыты на лягушках		Опыты на фре-нико-диафрагмальном препарате крысы (мг) ¹
				симптом скло-нения головы	остановка дыха-ния	остановка сердца	симптом пере-ворачивания (дозы в мг/кг)	антагонизм с ацетилхолином на прямой мышце живота (мг) ¹	
	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \quad \quad \text{R}^1 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \quad \text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^1 \quad \quad \quad \text{R}^1 \end{array} \cdot 2\text{XR}$								
	NR ¹ R ¹	XR							
323	N (CH ₃) ₂	CH ₃ I	100	93	190	250	100	750	> 250
324	N (CH ₃) ₂	C ₂ H ₅ I	100	47	96	125	70	600	250
342	N (CH ₃) ₂	CH ₃ Br	100	80	190	210	180	1 500	300
341	N (CH ₃) ₂	CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₃ -CH ₃	180	150	—	—	100	2 000	300
291	N (C ₂ H ₅) ₂	CH ₃ I	35	19	42	50	30	6 000	800
292	N (C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅ I	16	11	20	25	20	75	65
313	N (C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅ Br	22	10	32	35	20	500	50
314	N (C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅ Cl	25	28	80	120	20	500	250
340	N (C ₂ H ₅) ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	6	1,3	2,7	3,7		100	
377	N(CH ₂ -CH=CH ₂) ₂	CH ₃ I	26	14,5	25	35	30	500	300
295	Морфолил	CH ₃ I	250	168	627	770	400	3 000	Угнетения нет; облегчение (500)
296	Морфолил	C ₂ H ₅ I	200	94	174	217	400	3 000	
334	Пиперидил	CH ₃ I	20	5	15	17	20	80	150
336	Пиперидил	C ₂ H ₅ I	10	3	8,5	10	18	25	33
339	Пиперидил	C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	2,9	0,7	1,83	2,5		30	
d-Тубокурарин-хлорид . . .			0,15	0,20	0,40	0,54	2,5	10	0,10

¹ Определялись дозы, в которых вещества вызывают эффекты, равные действию d-тубокурарин-хлорида в дозах, указанных в соответствующих графах.

Курареподобная активность веществ и их влияние на центральную нервную систему

ТАБЛИЦА 49



Номер (Н. С.)	R	Поверх- ностное натяже- ние 1% раствора (дины/см²)	Опыты на мышах		влияние на цент- ральную нервную систему (мг/кг)¹	Симптом склонения головы у кроликов (мг/кг вну- тривенно)
			ЛД₅₀ в мг/кг			
			внутри- венно	подкож- но		
343 (основание)				400	0	0
177	—CH₃	47	22	90	30	9,4
313	—C₂H₅	47	22	55	0	10
163	—C₃H₇	53	9,7	70	35	8
178	—C₄H₉-н	44	7,5	45	0	3,6
164	—C₄H₉-трет.	63	50	60	0	55
165	—C₅H₁₁	49	12	30	0	7,4
166	—C₆H₁₃	48	6,5	90	10	3,9
167	—C₇H₁₅	43	4,5	170	10	1,7
168	—C₈H₁₇	38	5,25	150	100	1,4
169	—C₁₀H₂₁	37	8,5	300	100	5,1
170	—C₁₂H₂₅	37	10,5	700	125	16,2
195	—C₁₄H₂₉		32			23
118	—C₁₆H₃₃	41	9	400	70	24,8
343	—CH₂C₆H₅	50	6	40	100	1,6
191	—CH₂—C₆H₄—Cl (пара)	47	2,25	12,5	0	0,75
192	—CH₂—C₆H₄—Cl (орто)	51	3,7	24	0	1,8
d-Тубокурарин-хлорид			0,15			0,20

¹ Пролонгирование действия гексенала в процентах (50 мг/кг внутривенно). Испытуемые вещества вводились подкожно в дозе, соответствующей $\frac{1}{2}$ ЛД₅₀.

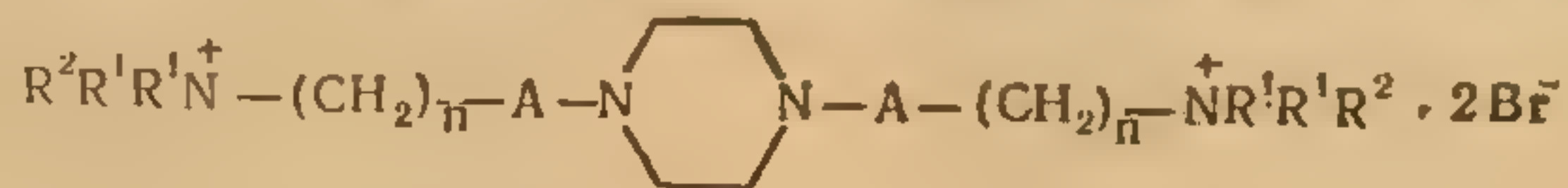
Примечание. Трет. — третичный.

Курареподобная активность, по данным экспериментов на мышах и кроликах, нарастала при изменении R от CH_3 до C_8H_{17} и затем снова уменьшалась при дальнейшем увеличении R до $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$. Для всех испытанных соединений было определено поверхностное натяжение 1% растворов. Параллелизма между активностью и поверхностным натяжением в ряду этих веществ отмечено не было (табл. 49).

Наличие бензильного радикала в ряде случаев усиливало угнетающее влияние веществ на перво-мышечную передачу. Введение атома хлора в бензильный радикал в пара-положение повышало курареподобную активность примерно в 2 раза. Наличие атома хлора в орто-положении практически не сказывалось на активности вещества. У пиперазиновых производных бис-триметиламмониевые соли менее эффективны, чем бис-N-триэтильные.

Соединение типа CXXIII с $\text{R}=\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ и $\text{X}=\text{Br}$ получило название изокурина (Philippot, Dallemagne, 1954). Изокурин вызывает симптом склонения головы у кроликов в дозе 1,6 мг/кг. По механизму действия он аналогичен d-тубокурарин-хлориду.

Кроме того, было испытано значительное число соединений, имеющих структуру CXXIV (Hazard, Cheymol, Chabrier, Sekere, Bourillet, 1960; Hazard, Cheymol, Chabrier, Bourillet, Eche-Fialaire, 1963; табл. 50).



где A = CO; NHCO; OCO

$n = 1-4$

$\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

$\text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br} (n)$

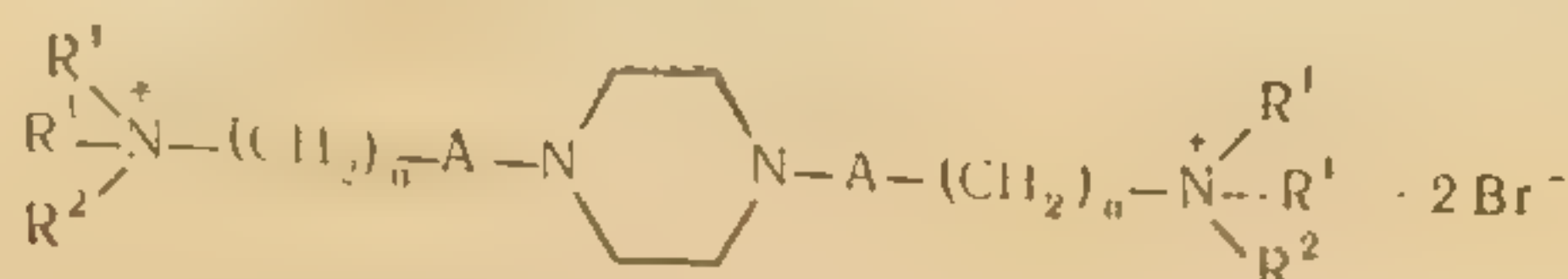
(CXXIV)

Наиболее благоприятный результат наблюдается при $\text{NR}_2^+\text{R}^2 = \text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot (\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$. Наличие метильных радикалов у четвертичных атомов азота отрицательно сказывается на курареподобной активности (табл. 50—1417, 1419, 1425 и др.). Этим пиперазиновые производные существенно отличаются от бис-четвертичных аммониевых соединений с алифатической структурой, разделяющей катионные центры. У последних бис-триметиламмониевые соли особенно эффективны. Что касается n, то оптимальное значение его соответствует 3 (табл. 50—1426, 1434, 1416). Наибольшая активность отмечена для 1426 (A=CO, n=3, $\text{R}^1=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^2=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.) Это соединение вызывает симптом склонения головы у кролика в дозе 0,019 мг/кг.

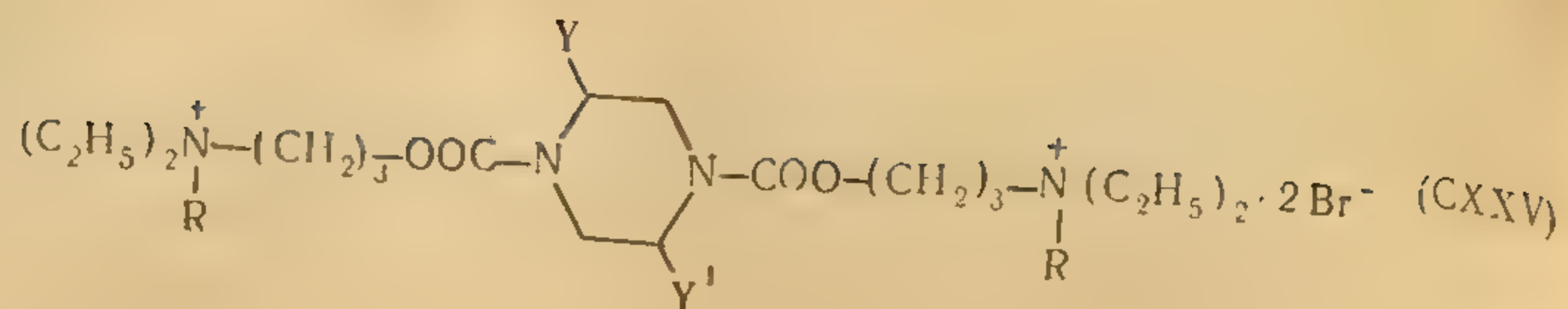
Замещенные пиперазиновые производные (CXXV) оказались менее активными миорелаксантами, чем соответствующие незамещенные соединения (Hazard, Cheymol, Chabrier, Bourillet, Eche-Fialaire, 1963).

Курареподобная активность бис-четвертичных аммониевых производных
пиперазина

ТАБЛИЦА



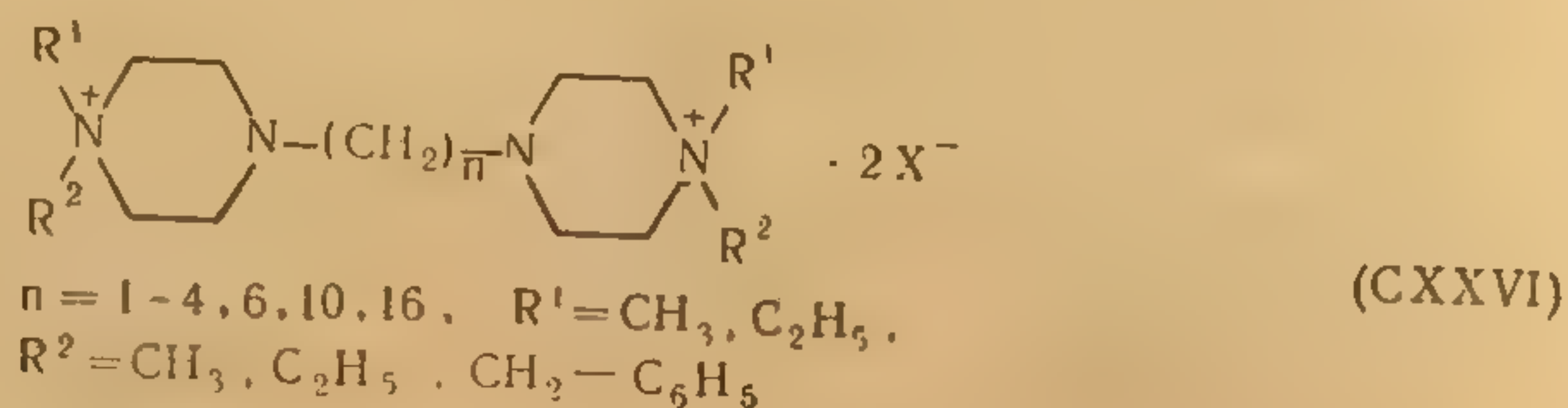
Вещества (Н.С.)	R ¹	R ²	n	A	ЛД ₅₀ для мышей в мг/кг внутри- венно	Курареподобная активность (опыты на кроликах; дозы в мг/кг внутривенно)		
						симптом склоне- ния голо- вы	остановка дыхания	остановка сердца
1417	—CH ₃	—CH ₃	1	CO	88	86	227	393
1418	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	1	CO	24	7,5	20	35
1419	—CH ₃	—CH ₂ C ₆ H ₅	1	CO	1,1	4,3	16	21
1410	—C ₂ H ₅	—CH ₂ C ₆ H ₅	1	CO	8,5	2,71	7,5	13,6
1411	—C ₂ H ₅	—CH ₂ C ₆ H ₅	2	CO	1	0,264	0,728	1,05
1425	—CH ₃	—CH ₂ C ₆ H ₅	3	CO	51	34	—	—
1426	—C ₂ H ₅	—CH ₂ C ₆ H ₅	3	CO	0,4	0,019	0,052	0,078
1437	—C ₂ H ₅	—CH ₂ C ₆ H ₄ Br(n)	3	CO	0,6	0,023	0,051	0,083
1439	—C ₂ H ₅	—CH ₂ C ₆ H ₅	4	CO	1,0	0,077	0,27	0,40
1413	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	2	OCO	0,44	0,17	0,45	0,92
1414	—C ₂ H ₅	—CH ₂ C ₆ H ₅	2	OCO	1,05	0,076	0,235	0,516
1427	—CH ₃	—CH ₂ C ₆ H ₅	2	OCO	2,25	0,64	1,89	3,45
1434	—C ₂ H ₅	—CH ₂ C ₆ H ₅	3	OCO	0,51	0,054	0,18	0,30
1'35	—C ₂ H ₅	—CH ₂ C ₆ H ₄ Br(n)	3	OCO	0,35	0,028	0,06	0,10
1445	—C ₂ H ₅	—CH ₃	3	OCO	0,54	0,73	3,5	4,7
1452	—C ₂ H ₅	—CH ₂ C ₆ H ₅	4	OCO	0,53	0,082	0,29	0,42
1415	—C ₂ H ₅	—CH ₂ C ₆ H ₅	2	NHCO	1,1	0,4	1,0	1,5
1428	—CH ₃	—CH ₃	2	NHCO	2,3	6,3	19	26
1429	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	2	NHCO	1,7	0,75	1,85	2,85
1430	—CH ₃	—CH ₂ C ₆ H ₅	2	NHCO	1,7	0,85	2,5	3,7
1416	—C ₂ H ₅	—CH ₂ C ₆ H ₅	3	NHCO	0,53	0,054	0,126	0,259
1432	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	3	NHCO	1,50	0,46	1,2	1,91
1431	—CH ₃	—CH ₃	3	NHCO	2,4	1,6	4,5	6,3
1433	—CH ₃	—CH ₂ C ₆ H ₅	3	NHCO	0,65	0,4	1,3	2,0
1453	—C ₂ H ₅	—CH ₂ C ₆ H ₅	4	NHCO	0,65	0,25	0,75	1,6
d-Тубокурарин-хлорид					0,18	0,13	0,38	0,67



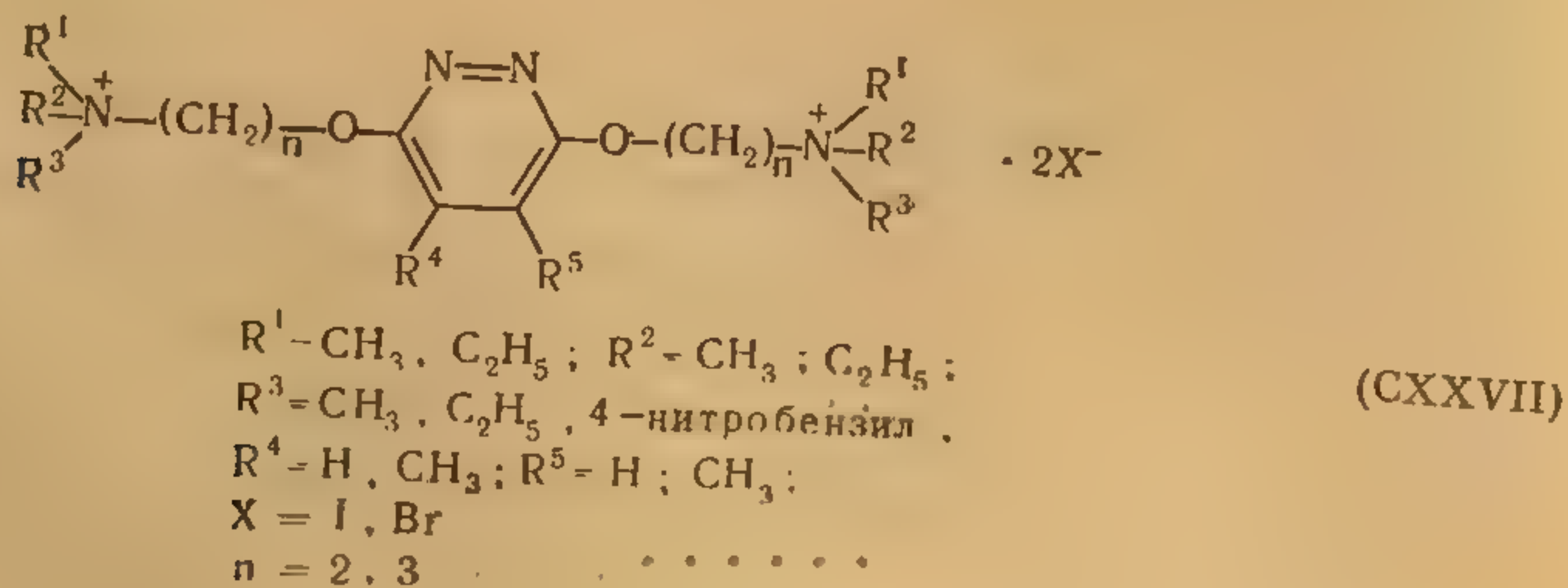
Так, например, при $Y=Y'=\text{CH}_3$ и при $R=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ вещество вызывает симптом склонения головы в дозе 0,17 мг/кг, тогда как при $Y=Y'=\text{H}$ аналогичный эффект наблюдается при введении 0,054 мг/кг.

В ряду бис-пиперазининовых производных (CXXVI) в опытах на кроликах наиболее активно вещество с $n=16$, $R^1=R^2=\text{CH}_3$ и $X=\text{I}$ (Boissier, Ratouis, Dumont, Pagny, 1960). Симптом склонения головы возникал от 0,15—0,25 мг/кг.

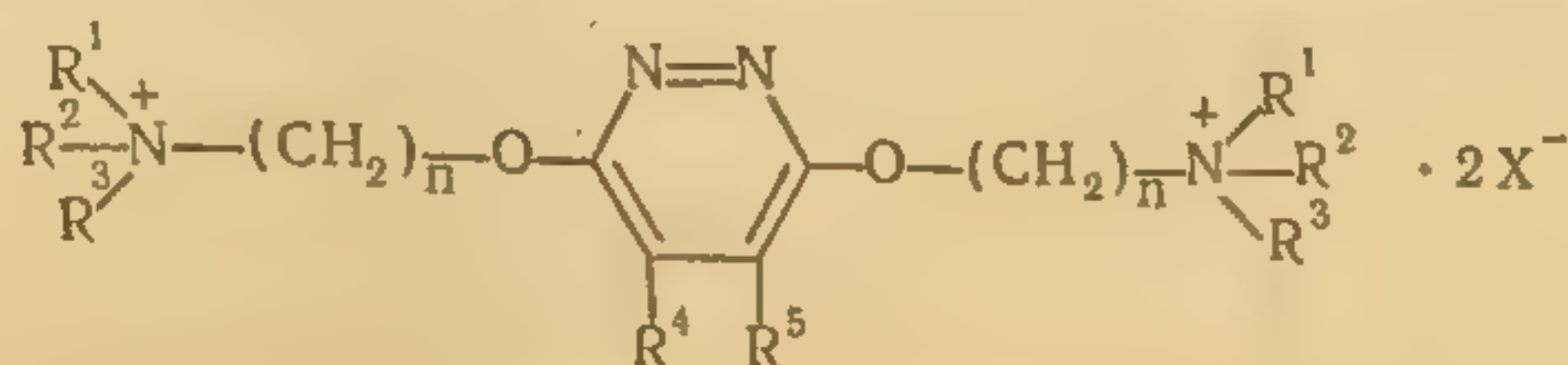
Бис-диметиламмониевые соединения с $n=2, 3, 4$ и 16 являются недеполяризующими миорелаксантами, а при $n=6$ и 10 — деполяризующими.



Из производных пиридазина довольно выраженные курареподобные свойства обнаружены у производных CXXVII (табл. 51).



Курареподобная активность бис-четвертичных производных пиридазина ТАБЛИЦА 51

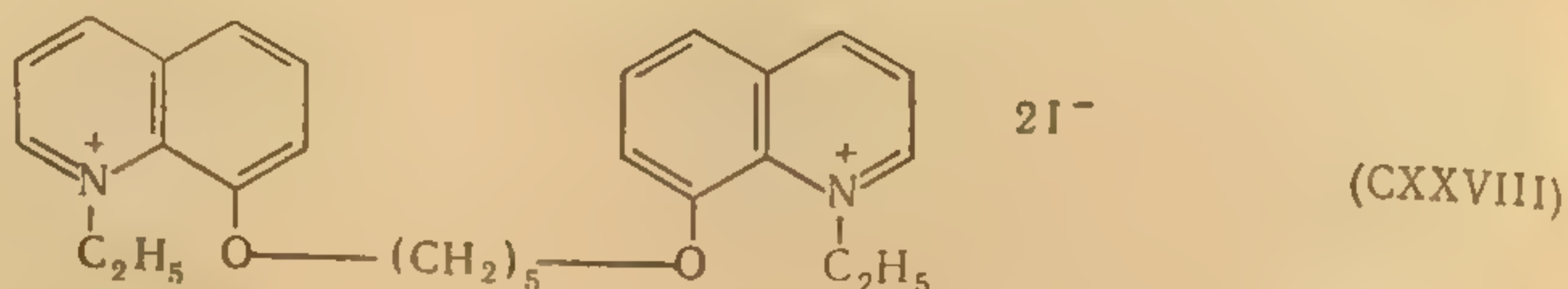


Веще- ства	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Опыты на мышах		Угнетение передачи возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у наркотизированной кошки (раздражение нерва максимальными стимулами с частотой 1 ст/сек.)	
								методика на- клонной плос- кости (ЭД ₅₀ ± стандартная ошибка в мг/кг при подкожном введении)	ЛД ₅₀ ± стандарт- ная ошиб- ка в мг/кг при вну- тривенном введении	ЭД ₅₀ в мг/кг при внутри- венном вве- дении	длительность действия в минутах
I	2	Me	Me	Me	H	H	I	16,0 ± 1,0	28,0 ± 1,4	> 10,0	—
II	2	Et	Et	Me	H	H	I	3,3 ± 0,3	5,9 ± 0,5	6,6	15
III	2	Et	Et	Me	H	Me	Br	0,8 ± 0,1	1,8 ± 0,16	2,8	8
IV	3	Me	Me	Me	H	H	Br	0,6 ± 0,1	1,0 ± 0,2	0,046	15
V	3	Et	Et	Me	H	H	I	0,15 ± 0,01	0,63 ± 0,05	> 2,0	—
VI	3	Et	Et	Et	H	H	I	0,73 ± 0,07	1,28 ± 0,11	1,0	—
VII	3	Me	Me	NB ¹	H	H	Br	0,3 ± 0,05	0,47 ± 0,02	0,089	5
VIII	3	Me	Me	NB ¹	H	Me	Br	0,47 ± 0,03	—	0,073	10
IX	3	Me	Me	NB ¹	Me	Me	Br	0,46 ± 0,04	—	0,162	5
X	3	Et	Et	NB ¹	H	Me	Br	0,26 ± 0,02	0,3 ± 0,01	0,036	10
d-Тубокурарин-хлорид . . .								0,40 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,137	30
Декаметоний								1,6 ± 0,1	0,8 ± 0,05	0,014	15

¹ 4-нитробензил
Me = CH₃; Et = C₂H₅

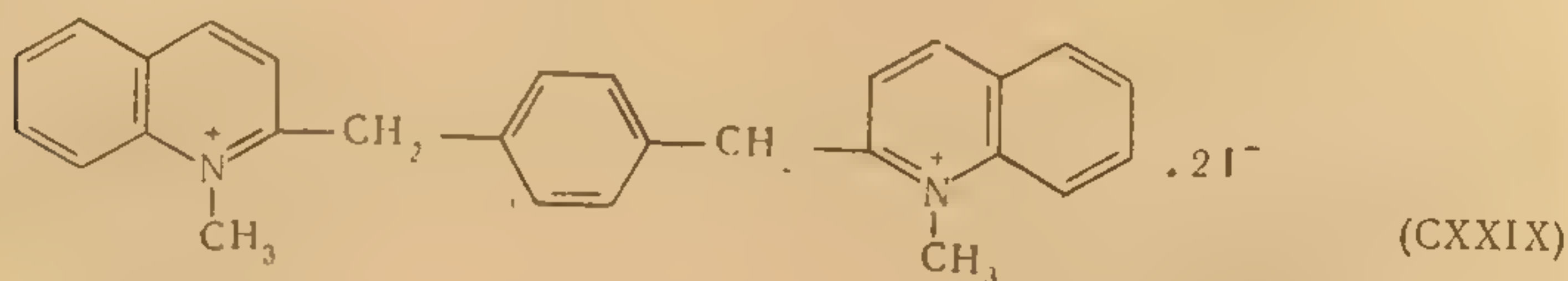
Более активны соединения с n = 3. У ненаркотизированных кроликов и кошек особенно эффективным оказалось вещество с R¹ = R² = R³ = C₂H₅, R⁴ = R⁵ = H и n = 3. По активности оно примерно соответствует d-тубокурарин-хлориду, но действует более продолжительно и имеет значительный латентный период. Указанное соединение по механизму действия отличается и от d-тубокурарин-хлорида и от декаметония (Gesler, Норре, 1956а, б).

Выраженную миорелаксацию вызывают бис-хинолиновые производные. Так, введение CXXVIII (3381 RP) в дозе 0,25 мг/кг вызывает у кроликов симптом склонения головы (Bovet, Courvoisier, Ducrot, Horclois, 1946, 1947).

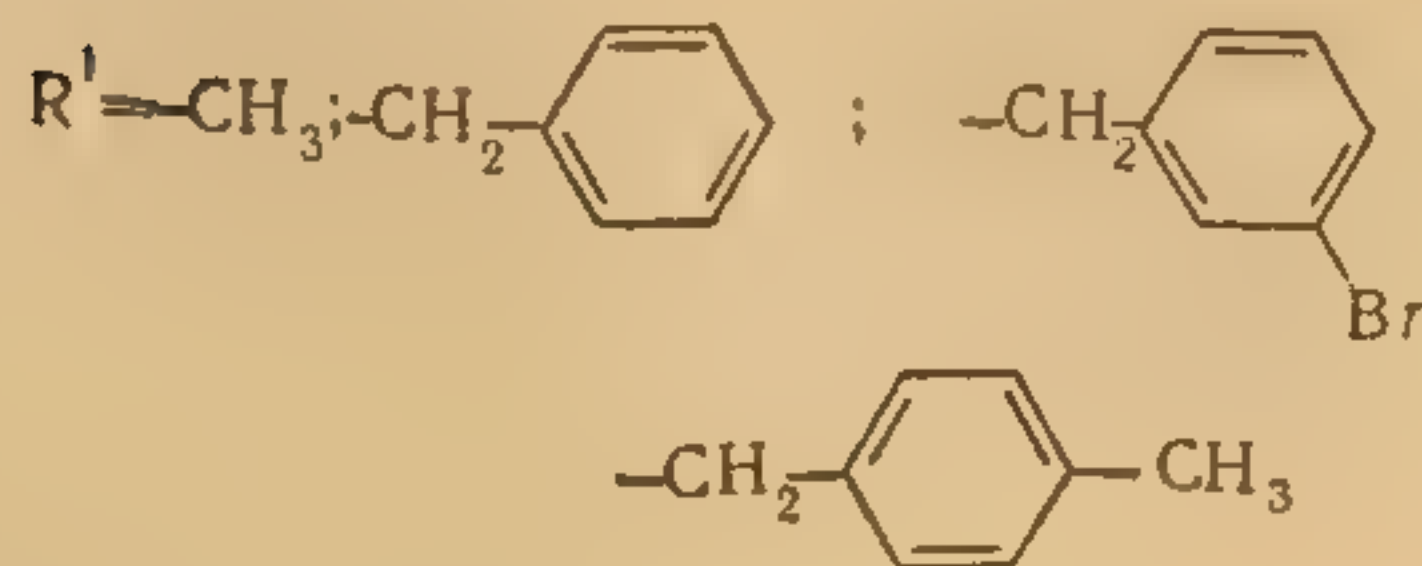
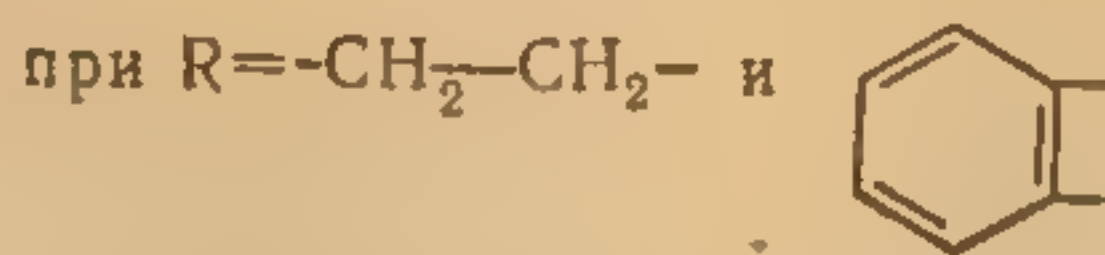
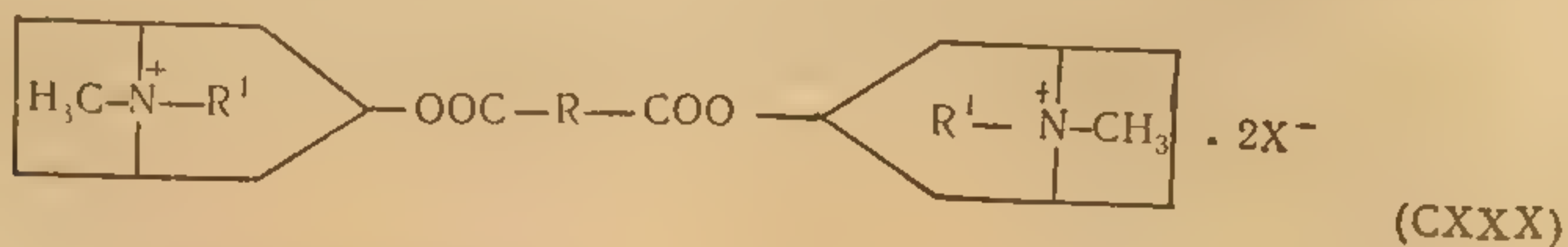


По типу действия это соединение относится к недеполяризующим средствам (Huidobro, 1955).

У пара-фенилен-бис-хинолинового производного CXXIX (Podrebarac, McEwan, 1961) курареподобные свойства выражены в небольшой степени. Угнетение нервно-мышечной передачи наступает при внутривенном введении 4—5 мг/кг.



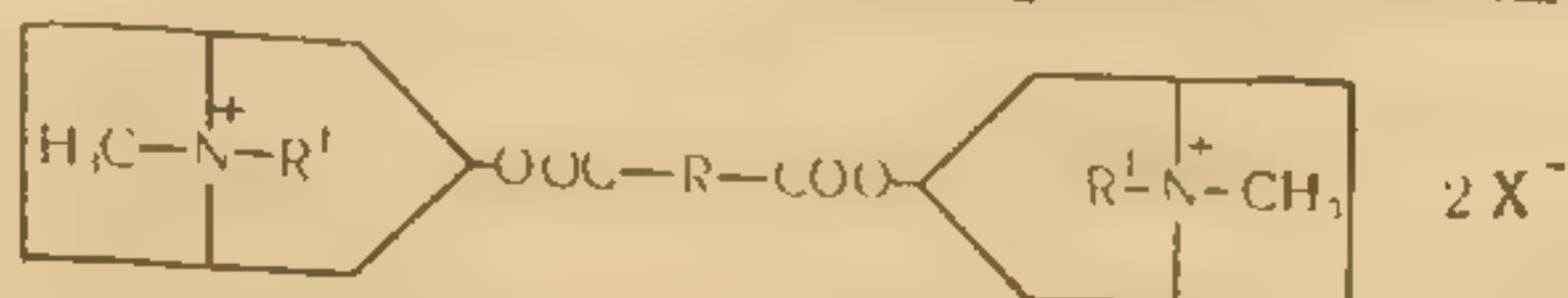
Gyermek и Nador (1953) исследовали бис-четвертичные соединения, имеющие структуру CXXX.

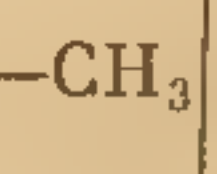





Наиболее выраженные курареподобные свойства были отмечены у № 307 (м-бромбензил-сукцинилтропиний бромид). В опытах на кроликах это соединение было примерно в 2 раза эффективнее d-тубокурарин-хлорида, а на собаках и кошках соответствовало последнему (табл. 52).

Курареподобные свойства бис-четвертичных солей тропеинов

ТАБЛИЦА 52

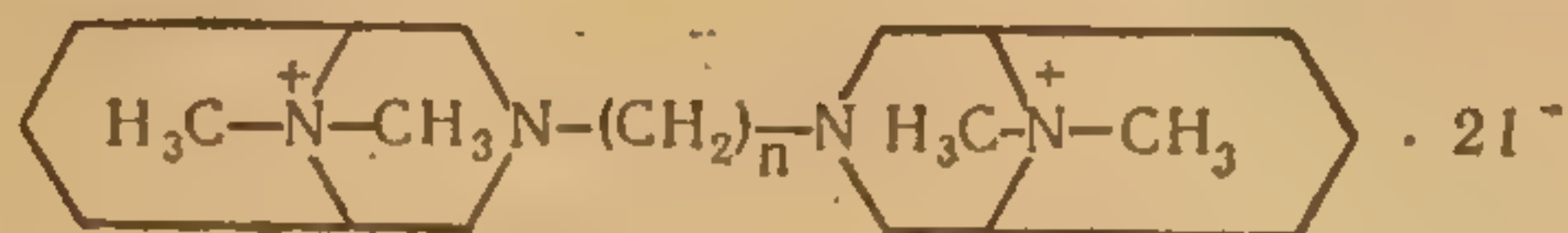


Номер вещества	R	R ₁	X	Симптом склонения головы у кроликов (даны примерные дозы веществ в мг/кг внут- ривенно)	Паралич у лягушек (даны дозы веществ в мг/кг при их введении в лимфатический ме- шок)	Ганглиоблокирующие свойства (угнетение верхнего шейного ганглия; активность ТЭА 1)	Атропиноподобные свойства (опыты на изолированном ки- шечнике кролика по предупреждению аффекта карбохолина; активность атропина—1,
297	—CH ₂ —CH ₂ —	—CH ₃	I	1200	10	0,5	1/1000
298		—CH ₂ —  —CH ₃	Br	160—250	5	2,0	1/500
307		—CH ₂ —  —Br	Br	70	2	3,6	1/50
305		—CH ₃	I		15	0,5	1/500
306		—CH ₂ — 	Br	200	1	1,8	1/200
d-Тубокурарин-хлорид				200	5		

Антагонистом № 307 является м-оксифенилтриметиламмоний йодид (0,3—1,5 мг/кг). Действует № 307 менее продолжительно, чем d-тубокурарин-хлорид.

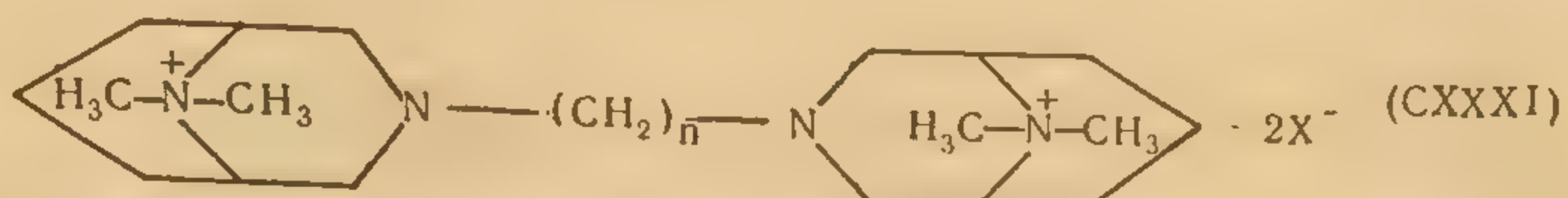
В экспериментах на лягушках № 306 (бензил-фталойлтропиний бромид) превосходил d-тубокурарин-хлорид в 5 раз. Испытанные тропеины обладают слабой ганглиолитической и атропиноподобной активностью.

Курареподобные свойства дийодметилатов α, ω -бис[9-метил-3,9-дпазацикло(3,3,1)нонан а-3, алканов



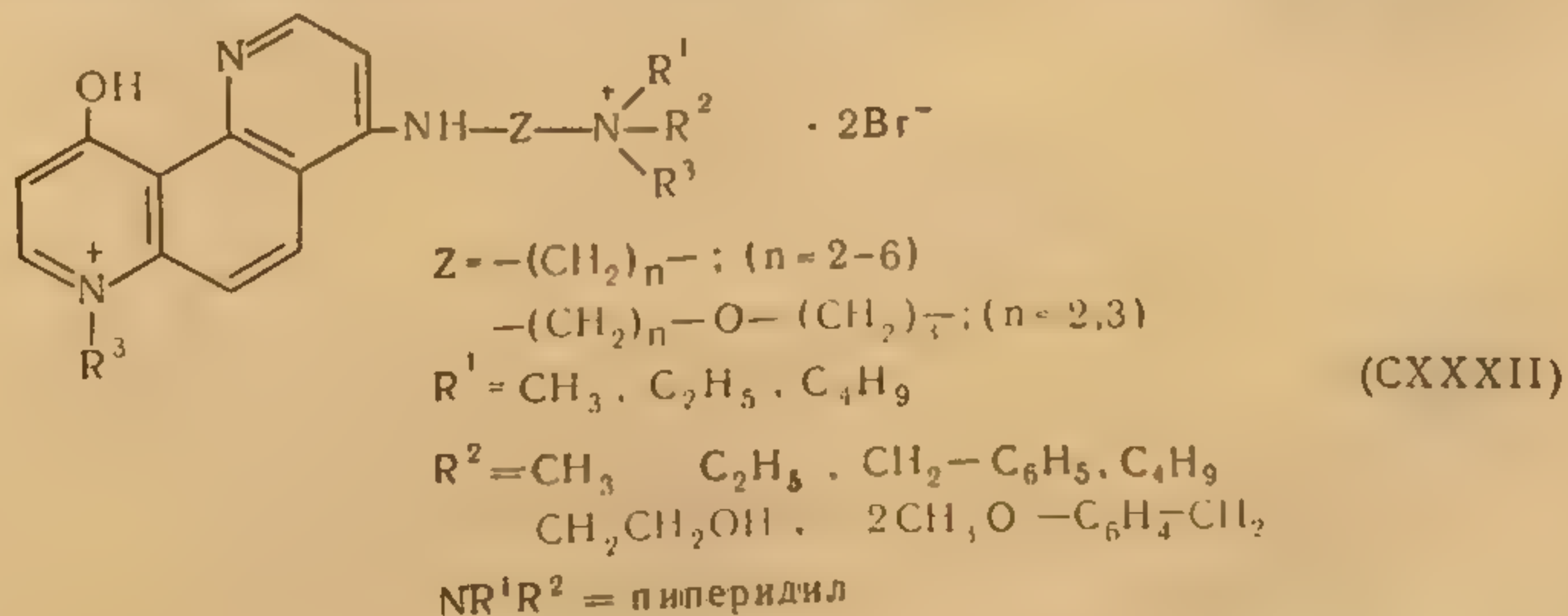
Номер вещества (ОФ)	п	Курареподобная активность (даны дозы в мг/кг)					Угнетение верхнего шейно- го ганглия у нарко- тизированной кошки (даны дозы в мг/кг)	Уменьшение гипотензив- ной реакции, возникающей при раздра- жении блу- ждающего нерва (даны дозы в мг/кг)
		опыты на наркотизированных кошках			опыты на кроликах			
		блок передачи возбуждения с седалищно- го нерва на икроножную мышцу	остановка дыхания	антагонизм (А) или синергизм (С) с прозе- рином	симптом склонения головы	остановка дыхания		
1700	2	300—320	300—350	А	$94,7 \pm 1,6$	$133 \pm 3,4$	$1,41 \pm 0,28$	$0,32 \pm 0,09$
1679	3	800—1 000	900—1 200	А	$219 \pm 16,9$	348 ± 18	$1,56 \pm 0,35$	$0,3 \pm 0,08$
1478	4	20—25	50—60	С	$195 \pm 10,4$	340 ± 44	$1,35 \pm 0,3$	$0,48 \pm 0,19$
1300	5	100—120	100—160	С	$261 \pm 10,1$	435 ± 59	$5,6 \pm 1,2$	$0,51 \pm 0,15$
1301	6	300	300—320	С	572 ± 44	745 ± 220	$5,2 \pm 1,3$	$0,43 \pm 0,17$

В ряду полиметиленис-диазабицикло(3,3,1)нонанов (СХХХI) оптимальное значение n для курареподобной активности соответствует 4 (опыты на наркотизированных кошках; регистрировалась передача возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу). При увеличении n до 6 или уменьшении до 2 эффективность веществ падает (М. Д. Машковский и Б. А. Медведев, 1960; М. В. Рубцов, М. Д. Машковский, Е. С. Никитская, Б. А. Медведев и В. С. Усовская, 1961; Б. А. Медведев, 1962, 1963, табл. 53).



Препараты с $n=4$ —нобутан ($\text{X}=\text{I}$) и мебутан ($\text{X}=\text{CH}_3\text{SO}_4$) являются миорелаксантами со смешанным типом действия. Они блокируют передачу возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошки в дозе 20—25 $\mu\text{г/кг}$. Симптом склонения головы у кроликов возникает при введении 140—170 $\mu\text{г/кг}$. Нобутан и мебутан были испытаны в клинике. У людей оба препарата оказались значительно менее эффективными, чем в экспериментах на животных. Кроме того, благодаря наличию ганглиоблокирующих и мускариноподобных свойств они одновременно с релаксацией мышц вызывали выраженную гипотензию, саливацию, усиливали потоотделение и т. д. В связи с этим в анестезиологии они сейчас не используются.

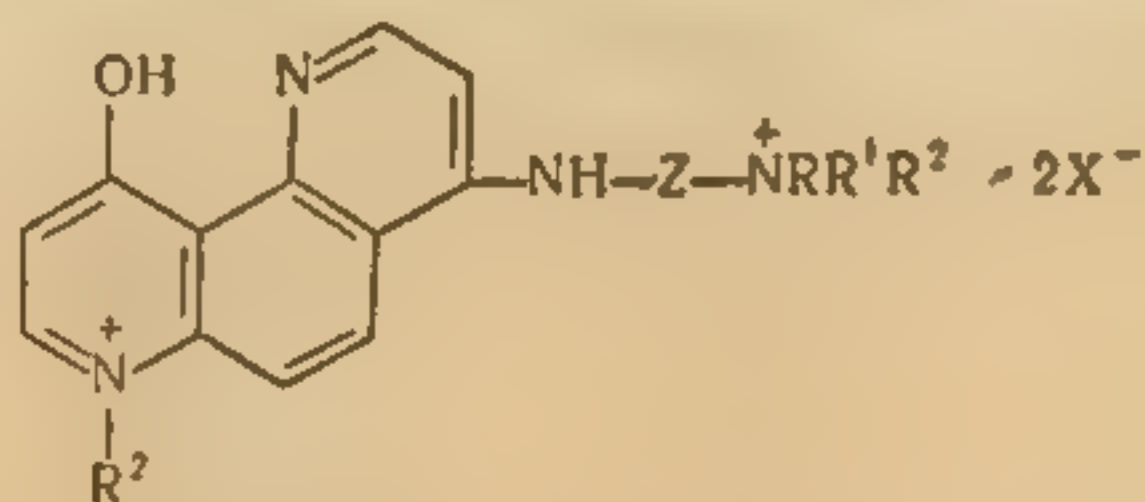
По данным Surrey, Olivet и Hoppe (1954), курареподобными свойствами обладают фенантролиновые производные (СХХХII, табл. 54).



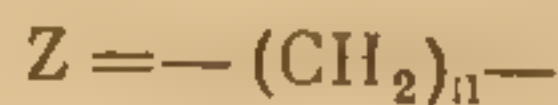
При $\text{Z} = -(\text{CH}_2)_n-$ максимальная активность отмечена при $n=6$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^3=\text{CH}_3$. У кошки это соединение угнетает нервно-мышечную передачу в дозе 0,3 мг/кг , уступая d-тубокурарин-хлориду в $2^{1/2}$ —3 раза. В опытах на мышах оно примерно соответствует d-тубокура-

ТАБЛИЦА 54

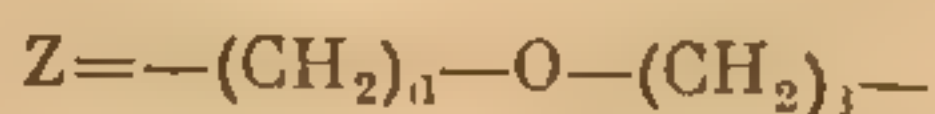
Курареподобные свойства бис-четвертичных аммониевых солей 4-замещенных-
амино-10-оксн-1,7-фенантролинов



Номер вещества	R	R ¹	R ²	X	n	Курареподобная актив- ность (даны дозы в мг/кг)		ЛД ₅₀ для мышей (дозы в мг/кг при подкожном введении)
						опыты на мышях ЭД ₅₀ (подкож- ное введение веществ)	опыты на кошках ЭД ₅₀ (внутри- венное введение веществ)	



1	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Br	2	33±2	0,8	
2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Br	3	11±8	<0,5	20
3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Br	4	3,1±0,2	0,65	4
4	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Br	5	1,15±0,06	0,24	1,3
5	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Br	6	0,4±0,04	0,3	0,8
6	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	I	3	12,5±0,6		28
7	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	CH ₃	I	4	7,8±1,8	0,6	
8	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	I	5	3,3±0,5	1,0	53



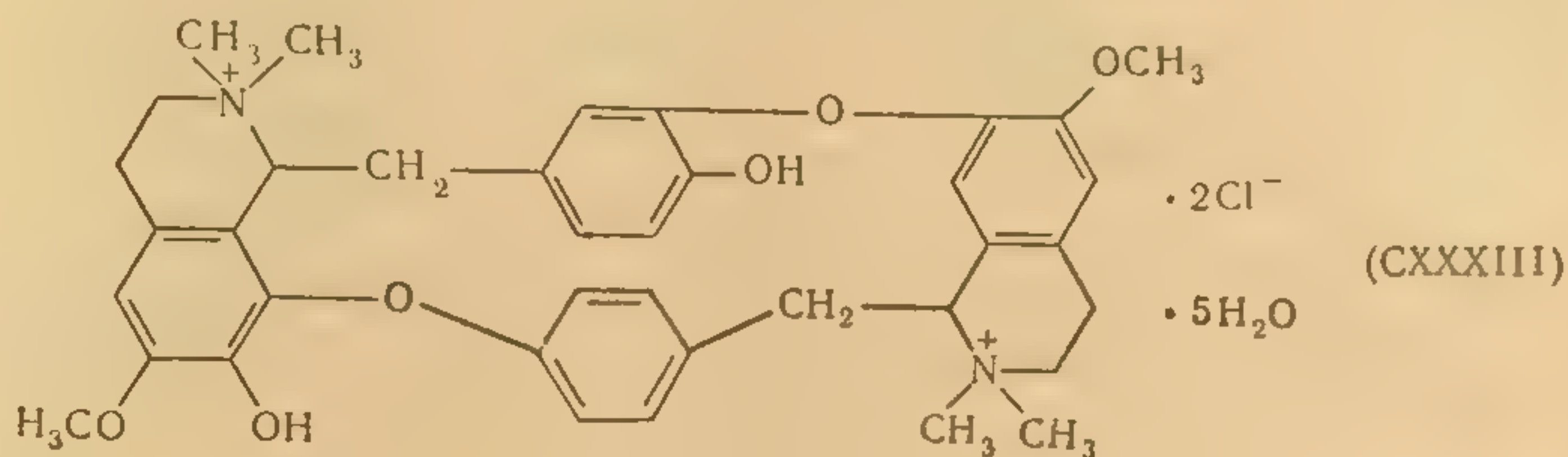
9	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Br	3	0,3±0,03	0,37	
9a	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	I	2	0,66±0,04	0,26	1,1
10	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Br	2	0,6	0,26	1,5
11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	I	2	3,2±0,9	0,06	7,0
12	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	I	2	2,2±0,4	0,90	4,7
13	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	I	2	1,8±0,1		
14	CH ₃	2CH ₂ O C ₆ H ₄ CH ₂	CH ₃	I	2			3,1
15	CH ₃	2,3-ди-CH ₂ OC ₆ H ₃ CH ₃	CH ₃	I	2	4,3±1,0	1,0	
16	Пиперидил		CH ₃	I	2	0,22±0,2	0,35	1,1

d-Тубокурарин-хлорид	0,4±0,04	0,12	0,72±0,03
----------------------	----------	------	-----------

рин-хлориду. Замена Z на $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$ не сопровождается существенными изменениями курареподобных свойств. На мышах наиболее эффективны пиперидильное и диэтилметильное производные, а в экспериментах на кошках — триметиламмониевая соль ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{CH}_3$).

К бис-четвертичным аммониевым соединениям, у которых между катионными центрами находятся гетероциклические структуры, относятся алкалоиды кураре.

Одним из основных алкалоидов, полученных из *Chondodendron tomentosum*, является d-тубокурарин-хлорид (CXXXIII).



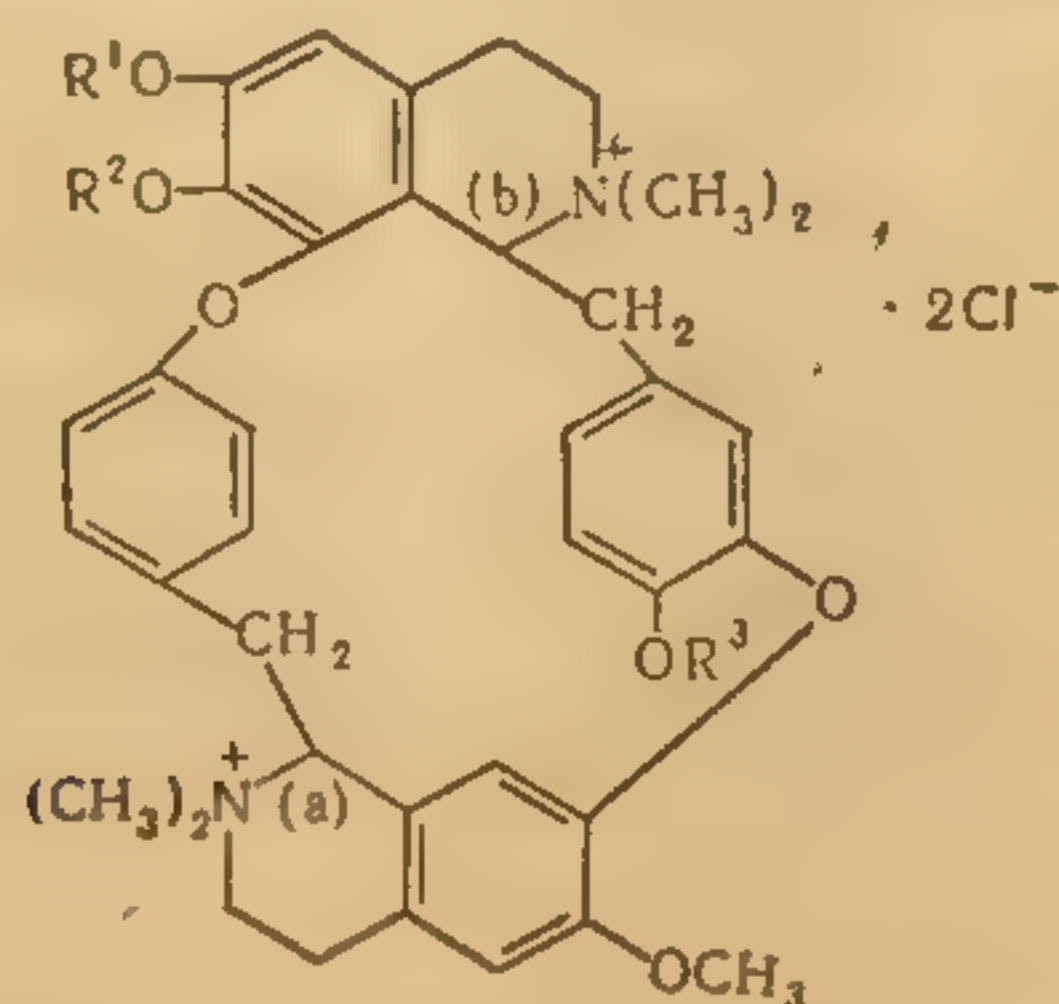
В кристаллическом виде он был выделен из тубокураре в 1935 г. (King). Вскоре была установлена его структура. В дальнейшем d-тубокурарин-хлорид был получен и из *Chondodendron tomentosum*.

d-Тубокурарин-хлорид относится к наиболее хорошо изученным препаратам. Это типичный представитель недеполяризующих (конкурентных) миорелаксантов. Он характеризуется относительно небольшим латентным периодом и высокой мышечно-расслабляющей активностью. Вызывает симптом склонения головы у кроликов при внутривенном введении 0,15 мг/кг. Передача возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошки блокируется в диапазоне доз 0,12—0,2 мг/кг внутривенно. Широта действия у d-тубокурарин-хлорида небольшая; общая мышечная релаксация, как правило, сопровождается угнетением дыхания вплоть до полного апноэ. Длительность его действия при однократном введении людям составляет примерно 20—40 минут.

d-Тубокурарин-хлорид вызывает освобождение гистамина, что может явиться причиной бронхоспазма, понижения артериального давления и т. п. Кроме того, у данного препарата имеются выраженные ганглиоблокирующие свойства. Антагонистами d-тубокурарин-хлорида являются прозерин, эдрофоний.

ТАБЛИЦА 55

Относительная активность эфиров тубокурарина и их изомеров

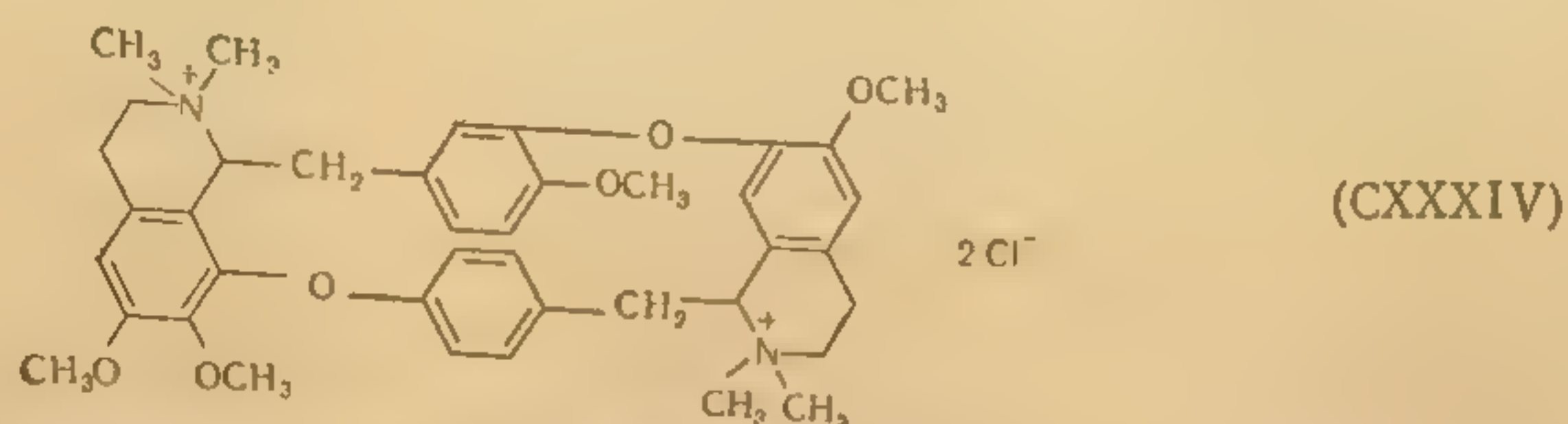


Вещества	R ¹	R ²	R ³	Вращение оптического центра		Ак- тив- ность ¹
				(a)	(b)	
(+)-тубокурарин	Me	H	H	+	—	1,0
O,O-диметил-(+)-тубокура- рин	Me	Me	Me	+	—	8,7
O,O-диэтил-(+)-тубокура- рин	Me	Et	Et	+	—	1,9
O,O-ди-н-бутил-(+)-тубо- курарин	Me	н-Bu	н-Bu	+	—	0,09
O,O-дибензил-(+)-тубоку- рарин	Me	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	+	—	0,07
(+)-курарин	Me	H	H	+	+	3,5
O,O-диметил-(+)-курарин	Me	Me	Me	+	+	—
(-)-курарин	Me	H	H	—	—	1,3
O,O-диметил-(-)-курарин	Me	Me	Me	—	—	3,3
(+)-хондокурарин	H	Me	H	+	—	2,9
N,N-диэтилхондокурарин	H	Me	H	+	—	0,9
N,N-дибензилхондокура- рин	H	Me	H	+	—	0,17

¹ Активность определялась на френико-диафрагмальном препарате крысы. Активность d-тубокурарин-хлорида принята за 1.
Me=CH₃, Et=C₂H₅, Bu=C₄H₉, Ph=C₆H₅.

Оптические стереоизомеры d-тубокурарин-хлорида значительно отличаются от последнего по активности (табл. 55). Это, вероятно, обусловлено тем, что молекула d-тубокурарин-хлорида достаточно гибкая и может иметь разнообразную стереоконфигурацию. Существенное значение имеют метоксильные радикалы. Так, O,O-диметил-d-тубокурарин-

хлорид (CXXXIV) по экспериментальным данным примерно в 9 раз эффективнее d-тубокурарин-хлорида (Holiday, Varney; цит. по Stenlake, 1963).

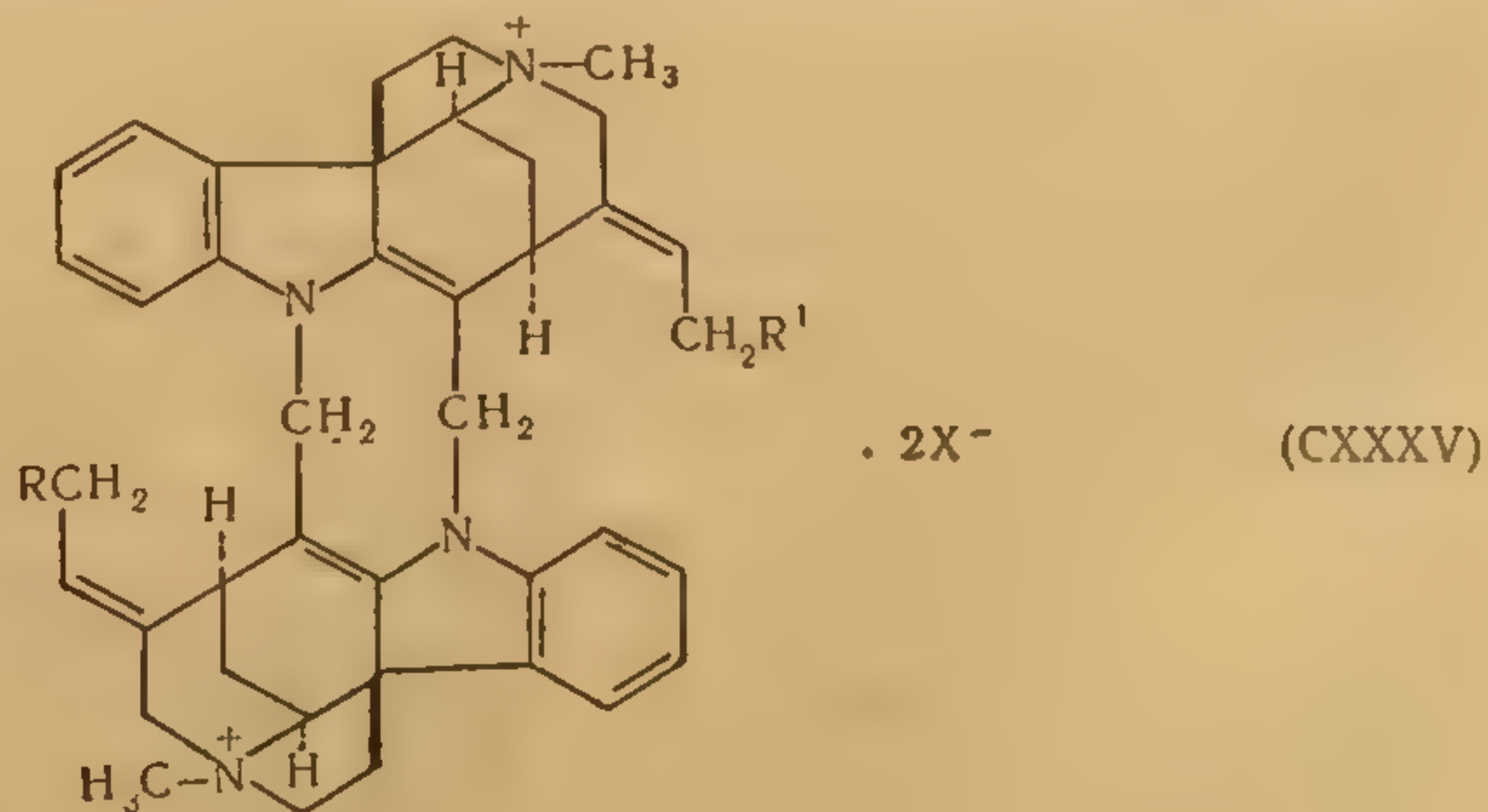


При клиническом испытании О,О-диметил-d-тубокурарин-хлорид оказался в 2—3 раза активнее d-тубокурарин-хлорида, но действовал менее продолжительно. Способность вызывать освобождение гистамина и оказывать угнетающее влияние на вегетативные ганглии у CXXXIV выражена в меньшей степени, чем у d-тубокурарин-хлорида. Антагонистами О,О-диметил-d-тубокурарин-хлорида являются прозерин, эдрофоний и т. п. (Pelikan, Unna, Macfarlane, Cazort, Sadove, Nelson, 1950; Collier, 1950; Норре, 1951; и др.).

О,О-диметил-(—)-курарин также превосходит (—)-курарин примерно в 2 раза (Holiday, Varney; цит. по Stenlake, 1963).

Большой интерес представляют алкалоиды тыквенного (калабаш) кураре, многие из которых значительно активнее d-тубокурарин-хлорида (табл. 56; Waser, 1953). Получают их главным образом из различных видов *Strychnos* (*Strychnos toxifera* и др.).

За последние годы была установлена структура многих алкалоидов тыквенного кураре (литературу см. у Stenlake, 1963). Так, например, по типу CXXXV построены С-дигидротоксиферин I ($R=R^1=H$), С-алкалоид H ($R=H$; $R^1=OH$), С-токсиферин I ($R=R^1=OH$).



Алкалоид	Формула	Дозы (мг/кг)						Опыты на кошках ¹				Угнетение дыхания (г/кг внутривенно)
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	
С-курарин I	$C_{20}H_{21}N_2$	30	50	50	1,7	4	20	25	5	18	10	17,0
С-алкалоид G	$C_{20}H_{21}ON_2^+$	10	10	7	12	7				13	40	10,0
С-алкалоид E	$C_{20}H_{21}ON_2^+$	10	5	10	8	2	18			5,0	90	5,0
С-токсиферин I	$C_{20}H_{21}ON_2^+$	9	12	23	2,5	12	3,8	4	7,5	5,4	100	5,2
С-алкалоид II	—	16	21	24	1,5	3,7				12,0	70	9,0
С-алкалоид 2	—											
С-алкалоид К-дигидро-токсиферин I	$C_{20}H_{21}ON_2^+$	30	40	60	2,0	5,5				40,0	60	40,0
С-калбассин-С-токсиферин I-стрихнин-токсин I	$C_{20}H_{25}ON_2^+$	240	260	320	1,3	3	85	100	135	150	20	180
С-алкалоид I	$C_{20}H_{25}ON_2^+$	174	180	195	1,1	2,75				100	20	130

С-алкалоид I	$C_{20}H_{21}ON_2^+$	70	100	150	1,1	2				130	100,0
С-алкалоид A	$C_{20}H_{21}ON_2^+$										
С-курарин II-стрихнин-токсин Ia	$C_{20}H_{25}ON_2^+$										
С-алкалоид D	$C_{20}H_{21}ON_2^+$	1100	1600	2000	1,8	1,3					
С-алкалоид B	$C_{20}H_{21}ON_2^+$	280	310	350	1,25	1,3				250	160
С-алкалоид C	—	240	280	380	1,6	2,75					
С-флуорокурин	$C_{20}H_{21}ON_2^+$	4400	5500	8000	1,9	1,5				> 12000	
С-флуорокуринин	$C_{20}H_{21}ON_2^+$	2750	2900	3250	1,2	1,2					
С-калбассинин	$C_{19}H_{21}ON_2^+$	22000	25000	44000	2,0	0,3				> 900	
С-алкалоид UB	$C_{19}H_{21}ON_2^+$										
С-алкалоид I	$C_{19}H_{21}ON_2^+$	290	460	560	1,9	1,5					
С-алкалоид L	—	1900	2200	2400	1,3	2					
С-флуорокурарин-С-курарин III	$C_{20}H_{25}ON_2^+$	1800	2100	4000	2,2	2					

¹ Опыты на наркотизированных кошках. Большеберцовый нерв раздражали стимулами 2 в, сериями по 0,5 секунды (каждые 15 секунд). d-Тубокурарин-хлорид блокировал передачу возбуждения в дозе 90 мкг на 50 минут, а угнетение дыхания наступало при введении 65 мкг/кг

Алкалоиды тыквенного кураре

ТАБЛИЦА 56

Алкалоиды	Формула	Курареподобная активность											
		Опыты на мышах						Опыты на кроликах (дозы в $\mu\text{г/кг}$ внутривенно)			Опыты на кошках ¹		
		симптом склонения головы ($\mu\text{г/кг}$ внутри- венно) (I)	боковое положение ($\mu\text{г/кг}$ внутривенно) (II)	минимальная смертель- ная доза ($\mu\text{г/кг}$ внутри- венно) (III)	терпещетическая широта	длительность действия в минутах (в дозе сред- ней между I и III)	симптом склоне- ния головы	30—60 се- кунд	3 минуты	минимальная смертельная доза	полный блок передачи возбуждения с больше- берцового нерва на икроножную мышцу ($\mu\text{г/кг}$ внутривенно)	время действия в минутах	угнетение дыхания ($\mu\text{г/кг}$ внутривенно)
С-курарин I	$\text{C}_{20}\text{H}_2\text{N}_2\text{N}_2^+$	30	35	50	1,7	4	20	25	35	18,0	60	17,0	
С-алкалонд G	$\text{C}_{20}\text{H}_2\text{N}_2\text{ON}_2^+$	0,6—5,0	0,65—7,0	0,7—12,0	1,2	7				13,0	40	10,0	
С-алкалонд E	$\text{C}_{19-20}\text{H}_2\text{N}_2\text{ON}_2^+$	0,3—4,0	0,5—5,0	0,95—8,0	3,2	18				5,0	90	5,0	
С-токсиферин I	$\text{C}_{20}\text{H}_2\text{N}_2\text{ON}_2^+$	9	12	23	2,5	12	3,8	4	7,5	5,4	100	5,2	
С-алкалонд H	—	16	21	24	1,5	3,7				12,0	70	9,0	
С-алкалонд 2	—												
С-алкалонд K-дигидро- токсиферин I	$\text{C}_{20}\text{H}_2\text{N}_2\text{ON}_2^+$	30	40	60	2,0	5,5				40,0	60	40,0	
С-клетобасин-С-токси- ферин I-стрихнино- токсин I	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ON}_2^+$	240	260	320	1,3	3	85	100	135	150	20	180	
С-алкалонд I	$\text{C}_{19-20}\text{H}_{23-25}\text{N}_2^+$	174	180	195	1,1	2,75				160	30	130	

Алкалоиды тыквенного кураре

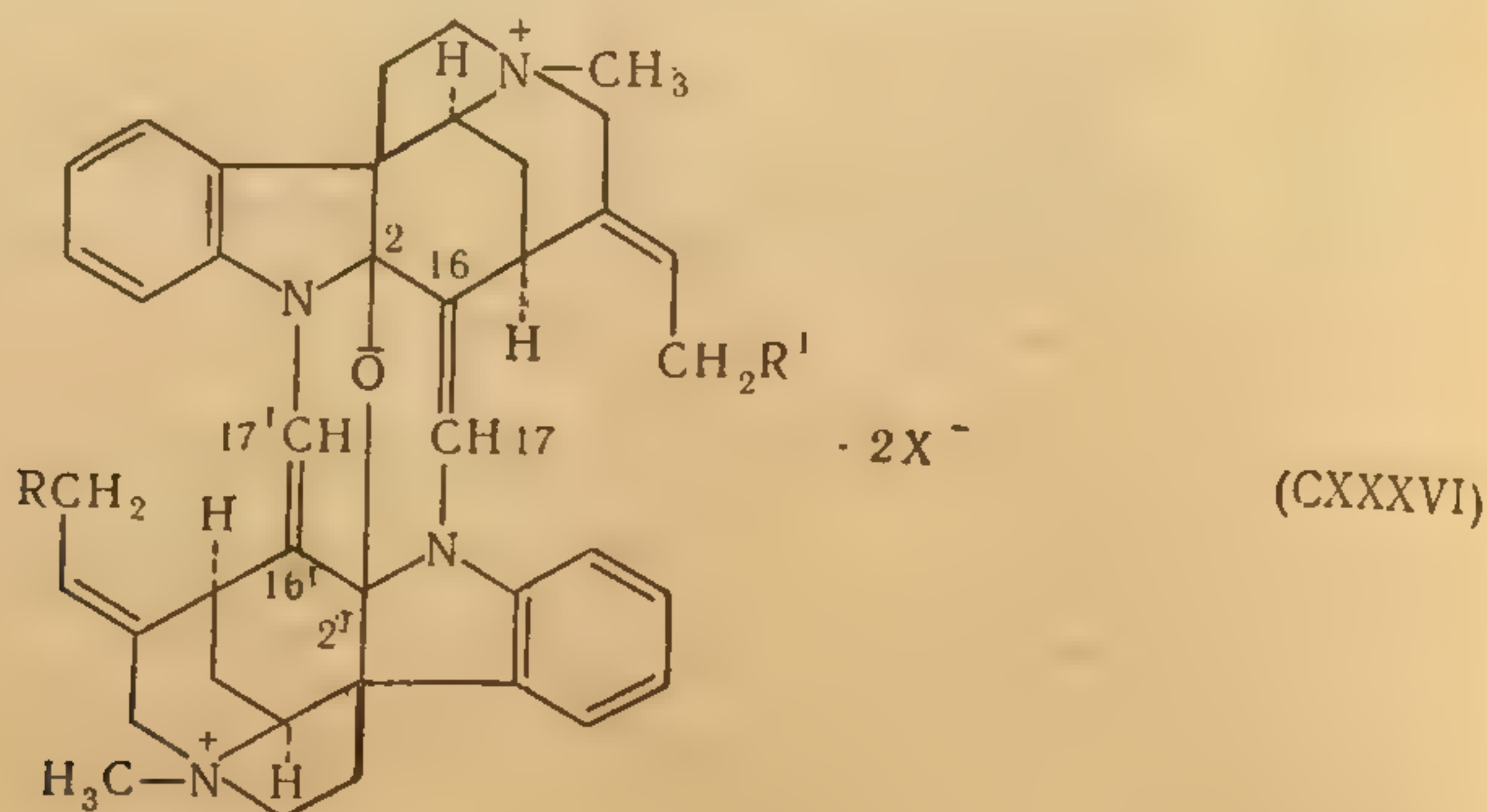
ТАБЛИЦА 56

Алкалоиды	Формула	Курареподобная активность										
		Опыты на мышах						Опыты на кроликах (дозы в $\mu\text{г}/\text{кг}$ внутривенно)		Опыты на кошках ¹		
		симптом склонения головы ($\mu\text{г}/\text{кг}$ внутри- венно) (I)	боковое положение ($\mu\text{г}/\text{кг}$ внутривенно) (II)	минимальная смертель- ная доза ($\mu\text{г}/\text{кг}$ внутри- венно) (III)	терапевтическая широта	длительность действия в минутах (в дозе сред- ней между I и III)	симптом скло- нения головы		минимальная смертельная доза	полный блок передачи возбуждения с больше- берцового нерва на икроножную мышцу ($\mu\text{г}/\text{кг}$ внутривенно)	время действия в минутах	угнетение дыхания ($\mu\text{г}/\text{кг}$ внутривенно)
							30—60 се- кунд	3 минуты				
С-курарин I	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2^+$	30	35	50	1,7	4	20	25	35	18,0	60	17,0
С-алкалоид G	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ON}_2^+$	0,6—5,0	0,65—7,0	0,7—12,0	1,2	7				13,0	40	10,0
С-алкалоид E	$\text{C}_{19-20}\text{H}_{23}\text{ON}_2^+$	0,3—4,0	0,5—5,0	0,95—8,0	3,2	18				5,0	90	5,0
С-токсиферин I	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ON}_2^+$	9	12	23	2,5	12	3,8	4	7,5	5,4	100	5,2
С-алкалоид H	—	16	21	24	1,5	3,7				12,0	70	9,0
С-алкалоид 2	—											
С-алкалоид К-дигидро- токсиферин I	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ON}_2^+$	30	40	60	2,0	5,5				40,0	60	40,0
С-колебассин-С-токси- ферин I-стрихнино- токсин I	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ON}_2^+$	240	260	320	1,3	3	85	100	135	150	20	180
С-алкалоид I	$\text{C}_{19-20}\text{H}_{23-25}\text{N}_2^+$	174	180	195	1,1	2,75				160	30	130

С-алкалоид F	$C_{20}H_{23}O_2N_2^+$	75	85	120	1,6	1,3			150	20	150
С-алкалоид А	$C_{20}H_{23}O_2N_2^+$	70	100	150	2,1	2			130	30	100,0
С-курарин II-стрихни- токсин Ia	$C_2H_{25}ON_2^+$										
С-алкалоид D	$C_{20}H_2ON_2^+$	1 100	1 600	2 000	1,8	1,3					
С-алкалоид В	$C_{20}H_2O_2N_2^+$	280	310	350	1,25	1,3			250		160
С-алкалоид С	—	240	280	380	1,6	2,75					
С-флуорокурин	$C_{20}H_2O_2N_2^+$	4 400	5 500	8 000	1,9	1,5			> 12 000		
С-флуорокуринин	$C_2H_{29}O_2N_2^+$	2 750	2 900	3 250	1,2	1,2					
С-калебассивин	$C_{19}H_{23}O_2N_2^+$	22 000	25 000	44 000	2,0	0,3			> 900		
С-алкалоид UB	$C_{19}H_{23}O_3N_2^+$										
С-алкалоид I	$C_{19}H_{21}N_2^+$	290	460	560	1,9	1,5					
С-алкалоид L	—	1 900	2 200	2 400	1,3	2					
С-флуорокурарин-С-ку- рарин III	$C_{20}H_{23}ON_2^+$	1 800	2 100	4 000	2,2	2					

¹ Опыты на наркотизированных кошках. Большеберцовый нерв раздражали стимулами 2 в, сериями по 0,5 секунды (каждые 15 секунд). d-Тубокурарин-хлорид блокировал передачу возбуждения в дозе 90 мкг на 50 минут, а угнетение дыхания наступало при введении 65 мкг/кг

Структура СХХVI является основой самых активных алкалоидов тыквенного кураре — С-алкалоида E ($R=R^1=OH$) и С-алкалоида ($R=H$; $R^1=OH$).



С-токсиферин I изучен более подробно, чем другие алкалоиды кураре. Показано, что в опытах на мышах, кроликах и кошках он в 12—20 раз эффективнее, чем d-тубокурарин-хлорид, но перво-мышечный блок при его введении развивается медленно. По типу действия С-токсиферин I ближе всего стоит к d-тубокурарин-хлориду, хотя имеются и некоторые различия. Антагонистом С-токсиферина I является прозерин. С-токсиферин I аналогично d-тубокурарин-хлориду угнетает вегетативные ганглии (правда, в меньшей степени), имеет мало выраженные атропиноподобные свойства, способствует освобождению гистамина. Чувствительность к С-токсиферину I различных животных довольно однотипна (Paton, Perry, 1951). Клинические данные свидетельствуют о том, что С-токсиферин I относится к очень активным и продолжительно действующим недеполяризующим миорелаксантам. Антагонистом его является прозерин (Foldes, Wolfson, Sokoll, 1961). Foldes с соавторами отрицают способность токсиферина вызывать освобождение гистамина (проводились интрадермальные пробы на людях).

Высокой курареподобной активностью обладает также аллоферин (диаллилнортосиферин; см. табл. 1), относящийся к недеполяризующим миорелаксантам (Brown, Foldes, Lunn and Moore, 1961).

По имеющимся клиническим данным аллоферин примерно в 1,7 раза активнее d-тубокурарин-хлорида, но действует менее продолжительно. При применении аллоферина отмечается стабильность гемодинамических показателей. Антагонистом его является прозерин.

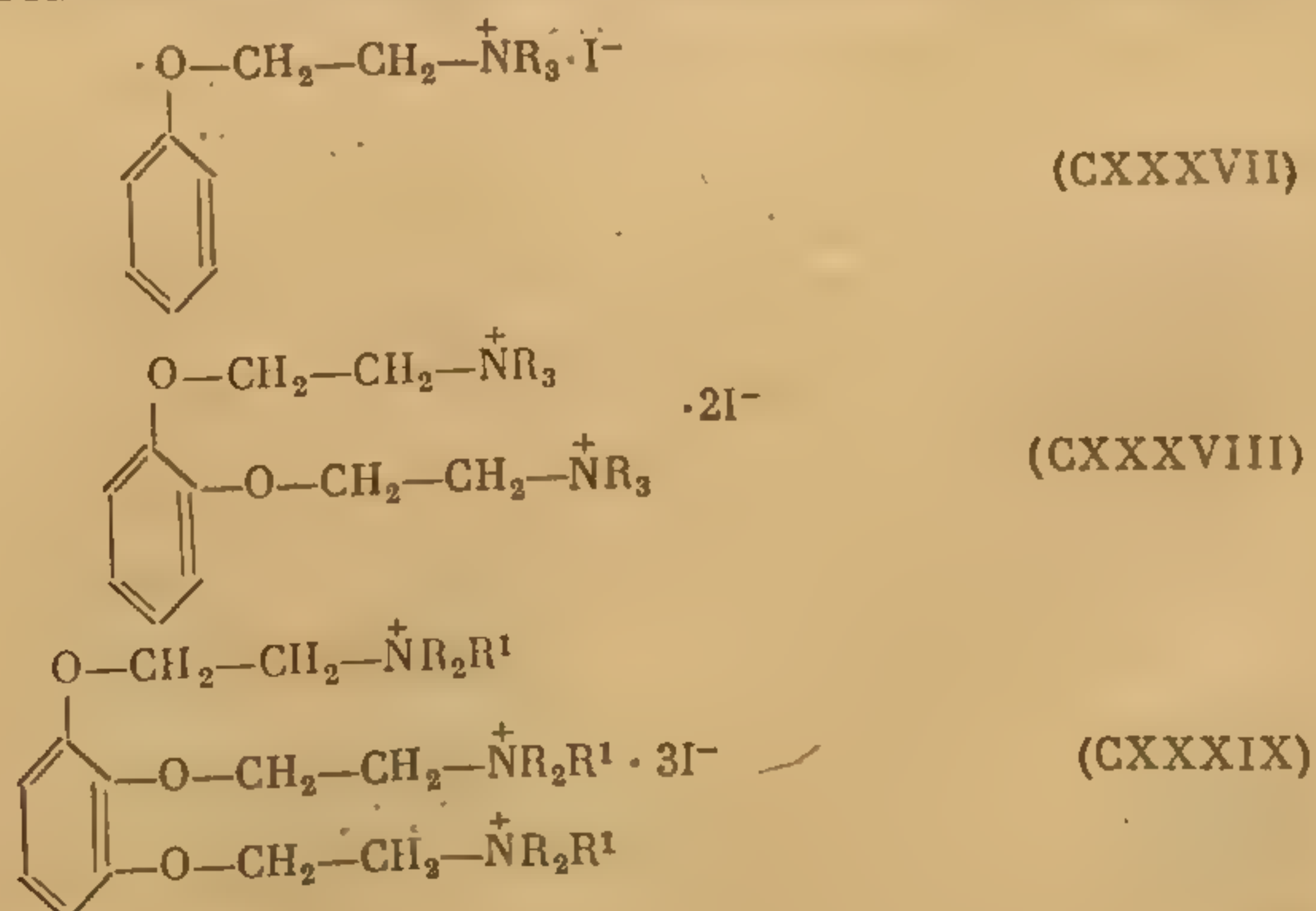
Таким образом, бис-четвертичные аммониевые соли представлены значительным числом активных курареподобных средств.

На примере многих рядов веществ было показано, что курареподобные свойства зависят от сочетания многих факторов. Так, например, большое значение имеет величина атома, образующего катионный центр, концентрация положительного заряда, строение радикалов, экранирующих катионные группировки, расстояние между ониевыми центрами, структура центральной части молекулы, соотношение липофильных и гидрофильных групп и т. д. Совокупность этих факторов обуславливает определенную стереоконфигурацию и конформацию молекулы вещества, а также определенное пространственное распределение в нем заряда, в той или иной степени благоприятствующих сближению миорелаксанта с холинорецептивными структурами и взаимодействию с ними за счет проявления различных видов межмолекулярных связей (см. главу 4).

Поли-ониевые соединения

К первым изученным миорелаксантам из группы три-они-евых соединений относится пиrolаксон (флакседил; CXXXIX; $R=R^1=C_2H_5$), синтезированный в 1946 г. (Bovet, Depierre et de Lestrang).

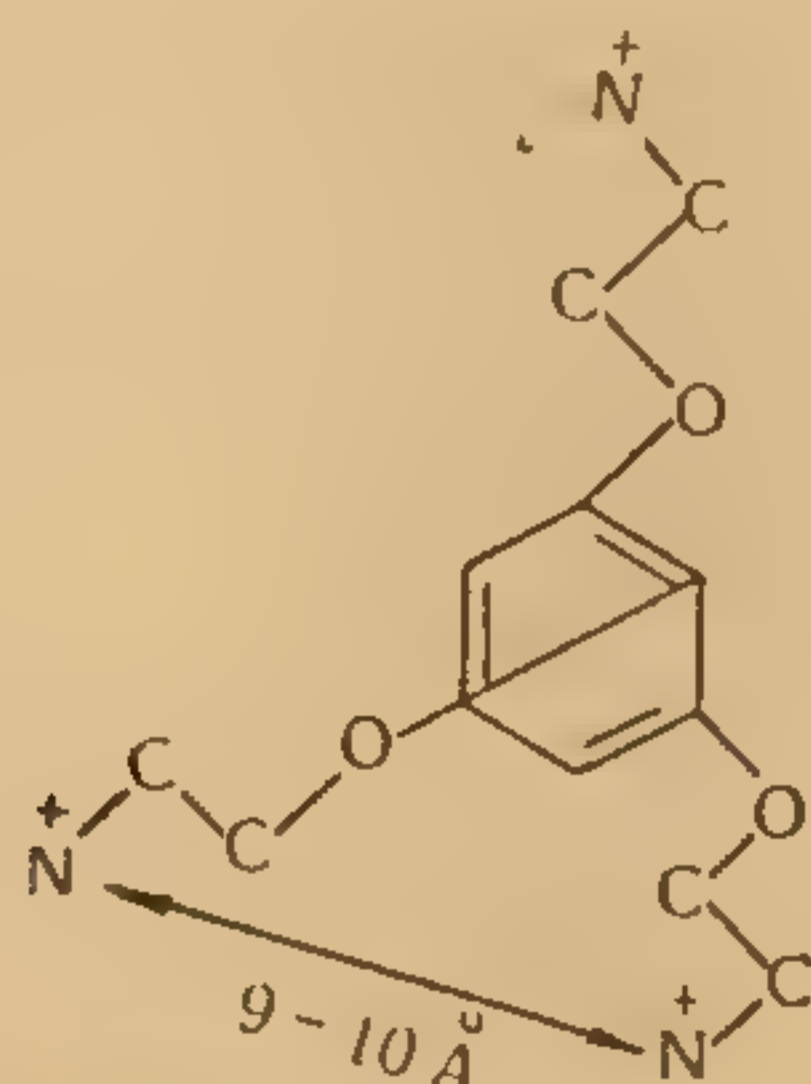
Если сопоставить соединения CXXXVII, CXXXVIII, CXXXIX, то оказывается, что способность угнетать нервно-мышечную передачу возрастает с введением второй и особенно третьей аммониевой группировки. В экспериментах на изолированном френико-диафрагмальном препарате крысы было отмечено следующее соотношение активности этих веществ при $R=R^1=C_2H_5$ — CXXXVII: CXXXVIII: CXXXIX = 2 : 25 : 100.



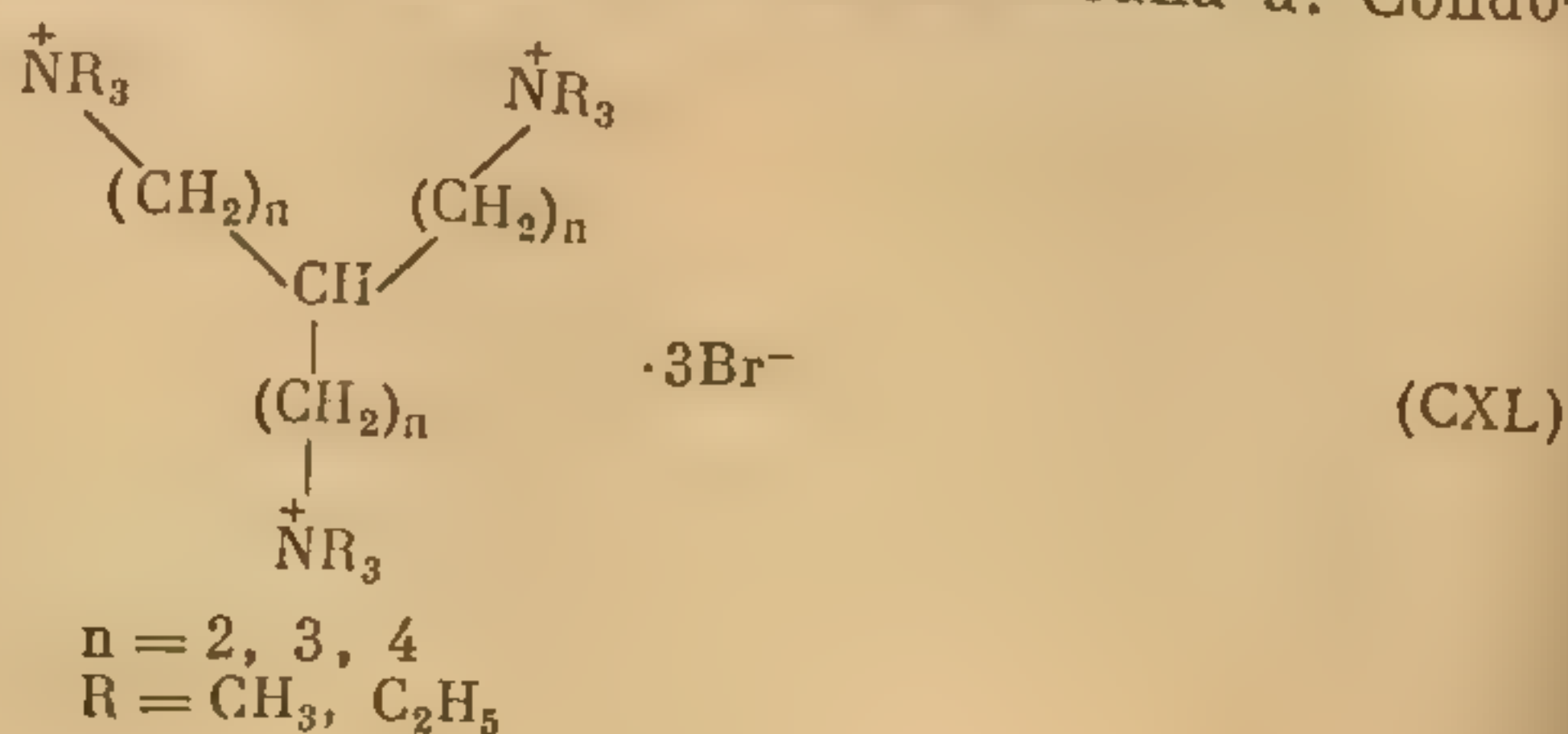
Характерно, что при замещении у пиrolаксона этильных групп метильными курареподобные свойства становятся менее выраженными.

Пиrolаксон является активным курареподобным средством недеполяризующего типа действия. Он менее активен, чем d-тубокурарин-хлорид. Симптом склонения головы у кролика наблюдается при введении пиrolаксона в дозе 0,4—0,5 мг/кг внутривенно. Наблюдения на людях показали, что пиrolаксон уступает d-тубокурарин-хлориду примерно в 5 раз. Продолжительность релаксации мышц при применении пиrolаксона меньше, чем у d-тубокурарин-хлорида.

Многие авторы считают, что у пиrolаксона с холинорецепторами взаимодействуют две — первая и третья — катионные группы, тогда как средняя в силу отталкивания одноименных зарядов обеспечивает определенное взаиморасположение «активных» катионных центров. Вместе с тем высказывается предположение, что у пиrolаксона ониевые группы расположены по углам равнобедренного треугольника с длиной каждой стороны примерно в 9—10 Å (Carey, Edwards, Lewis a. Stenlake, 1959; Stenlake, 1963).

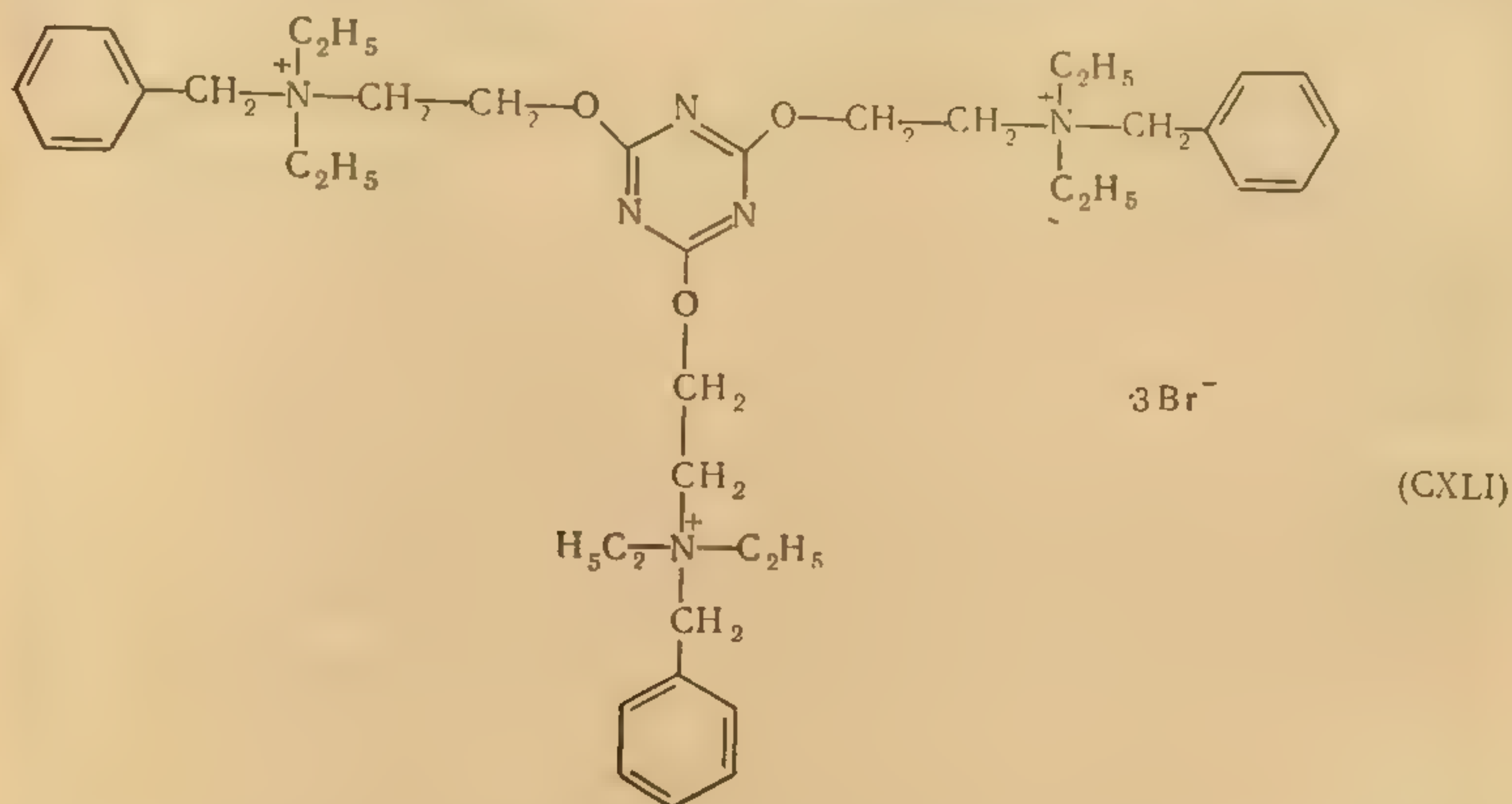


Можно думать, что и соединения типа CXL также имеют аналогичную пространственную ориентацию (Kensler, Zirkle, Mataleana a. Condouris, 1954).

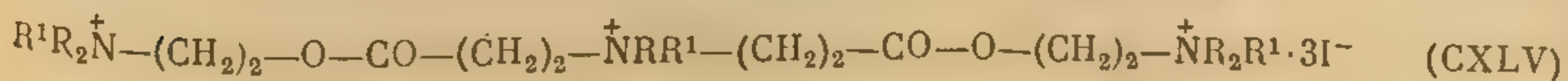
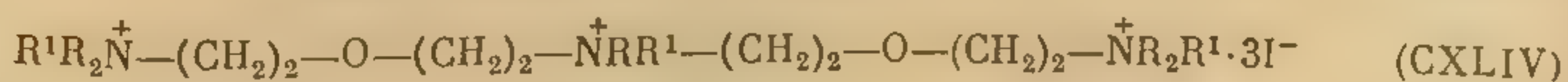
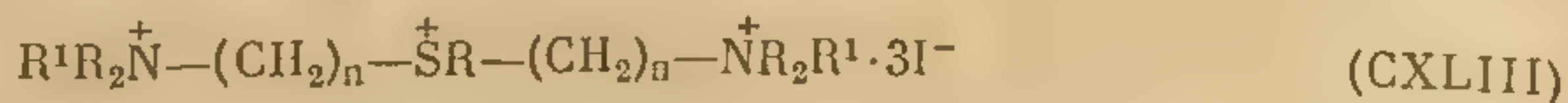
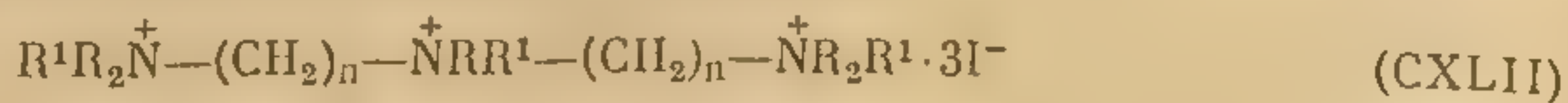


В целом соединения этого ряда обладают невысокой курареподобной активностью. Наиболее эффективным оказалось вещество с $n=4$ и $R=C_2H_5$. Однако и оно уступает пиролаксону более чем в 2 раза. По характеру действия отмеченное соединение относится к недеполяризующим миорелаксантам. Оно обладает выраженным ваголитическим действием (блокирует передачу с п. vagi на сердце). Курареподобные свойства значительно снижаются при $n=3$ и замене метильных групп на этильные (при $R=C_2H_5$).

Высокой курареподобной активностью обладают некоторые производные триазины. Так, например, CXLI вызывает симптом склонения головы у кроликов при внутривенном введении 0,05 мг/кг (Cavallito, Schlieper a. O'Dell, 1954; Hohmann a. Jones, 1954).



Значительное число поли-ониевых соединений было испытано Stenlake и соавторами (Stenlake, 1963). Им были изучены курареподобные свойства многих три-, тетра-, пента- и гекса-ониевых соединений. Три-ониевые соединения имеют следующее строение:



Для серии NNN-три-этониевых соединений (CXLI) были получены следующие данные (Edwards, Lewis, Stenlake a. Zoha, 1958). При $n=6$ и 8 ($R=R^1=C_2H_5$) вещества по активности (опыты на кошках) и механизму действия подобны d-тубокурарин-хлориду.

Дидеказоний триэтилодид (CXLI; $n=10$; $R=R^1=C_2H_5$) обладает деполаризующими свойствами. По эффективности это соединение близко к d-тубокурарин-хлориду, но действует более продолжительно. Если уменьшить расстояние между четвертичными атомами азота ($n=2$ или 3), вещества утрачивают курареподобные свойства и на первое место выступает ганглиоблокирующая активность (Marxer a. Miescher, 1951; Delaby, Damiens et Marquist, 1953).

Сравнивая бис- и три-этониевые соединения с $n=6$, нетрудно прийти к заключению, что введение дополнительного (третьего) атома азота повышает курареподобные свойства. Действительно, гексэтоний дийодид практически не влияет на нервно-мышечную передачу, тогда как дигексэтоний триэтилодид (CXLI; $n=6$, $R=R^1=C_2H_5$) примерно эквивалентен d-тубокурарин-хлориду.

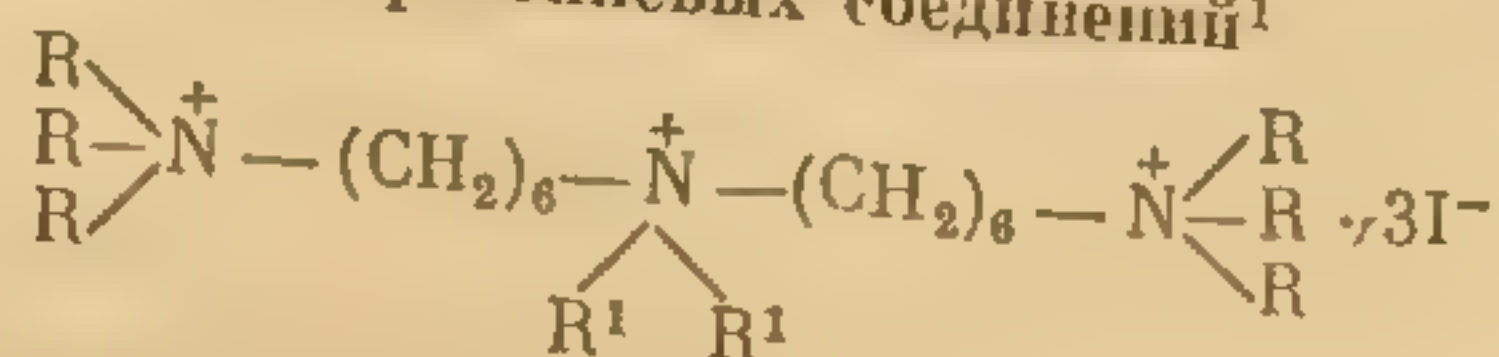
Замещение CH_3 остатком C_2H_5 (CXLI; $n=6$) сопровождается повышением активности (табл. 57, XIA—XID). Аналогичная закономерность отмечена для пиролаксона (Riker a. Wescoe, 1951), а также для пента- и гексаметония (Thesleff a. Unna, 1954). Вместе с тем для декаметония и дитилина установлена обратная зависимость (Bovet, Bovet-Nitti, Guarino, Longo a. Marotta, 1949; Barlow, Roberts a. Reid, 1953; Ariens a. De Croot, 1954). Все это говорит о том, что в зависимости от длины и характера цепи, разделяющей этониевые центры, а также от количества катионных центров азота, меняется и значение радикалов, связанных с четвертичными атомами азота.

Введение n-пропильных радикалов приводит к снижению курареподобных свойств (в табл. 57, сравни XIB, XIF, XIG), тогда как наличие у каждого атома азота одной n-бутильной группы (XIC) усиливает парализующий эффект.

Кроме того, были испытаны соединения типа CXLI, у которых две боковые катионные группировки ($-N^+R_2R^1$) представляют собой N-метилпиперидиний, N-этилпиперидиний, N-метилморфолиний, N-этилморфолиний и N-метилтетрагидропапавериний (Carey, Furst, Lewis a. Stenlake, 1964). У центрального атома азота ($-N^+RR^1-$) $R=C_2H_5$, а $R^1=CH_3$ или C_2H_5 . Наиболее активными оказались N-метилтетрагидропапавериниевое ($R^1=CH_3$) и N-этилпиперидиниевое ($R^1=C_2H_5$) соединения. В опытах на кошках они соответствовали по активности d-тубокурарин-хлориду, уступая ему примерно в 2 раза по симптому склонения головы у кроликов. Вещества были особенно эффективны в экспериментах на цыплятах и превосходили d-тубокурарин-хлорид в $4-4\frac{1}{2}$

Влияние N-алкильных групп на курареподобную активность
три-ониевых соединений¹

ТАБЛИЦА 57



Номер	NR ₃	NR ₂ ¹	Угнетение нервно-мышечной передачи у кошек ²	Симптом склонения головы у кроликов	Релаксация мышц у мышей	Антиацетилхолин. все действие на прямой мышце живота лягушки	Характер паралича у цыплят
XIA	NEt ₂ Me	NEtMe	50 (20—30 минут)	52	16	29	Вялый
XIB	NEt ₂ Pr	NEtPr	88 (20—30 минут)	69	48	16	Вялый
XIC	NEt ₂ Bu	NEtBu	120 (20—30 минут)	155	63	47	Вялый
XID	NEt ₃	NEt ₂	100 (20—30 минут)	21	17	50	Вялый
XIE	NMePr ₂	NMePr	15 (20—30 минут)	18	11	5	Вялый
XIF	NEtPr ₂	NEtPr	31 (20—30 минут)	46	17	15	Вялый
XIG	NPr ₃	NPr ₂	20 (20—30 минут)	21	3	13	Вялый
d-Тубокурарин-хлорид . . .			100 (15—30 минут)	100	100	100	Вялый

¹ Дана относительная активность веществ. Подробности о методиках см. в табл. 55.

² В скобках указана продолжительность действия веществ в минутах (при снижении амплитуды мышечных сокращений примерно на 50%).

Примечание. Me — метил; Et — этил; Pr — n-пропил; Bu — n-бутил.

раза. У морфолиниевых производных курареподобные свойства были мало выражены. От других соединений с гетероциклическими радикалами они отличаются наличием ганглиоблокирующей активности.

При испытании NSN-три-ониевых соединений типа CXLIII было показано, что при n=5 и 6 и R=R¹=C₂H₅ они близки по активности к d-тубокурарин-хлориду (по угнетению передачи возбуждения с седалищ-

ного перва на икроножную мышцу у кошки: Edwards, Lewis, Stenlake а. Zoha, 1957). По симптому склонения головы у кроликов, по влиянию на френико-диафрагмальный препарат крысы и н-холинолитическому действию на прямой мышце живота лягушки эти вещества менее эффективны, чем d-тубокурарин-хлорид. Дыхание они угнетают в меньшей степени, чем последний. Указанные соединения относятся к недеполяризующим миорелаксантам. Гаглиоблокирующими свойствами и способностью освобождать гистамин они не обладают. Антагонистами их являются прозерин и эдрофоний.

При увеличении n до 8 и 10 ($R=R^1=C_2H_5$) активность существенно не меняется (Edwards, Lewis, Stenlake, Zoha, 1958). В опытах на кошках вещество с $n=10$ соответствует d-тубокурарин-хлориду, а при $n=8$ уступает ему примерно в 2 раза, но действуют они продолжительнее d-тубокурарин-хлорида.

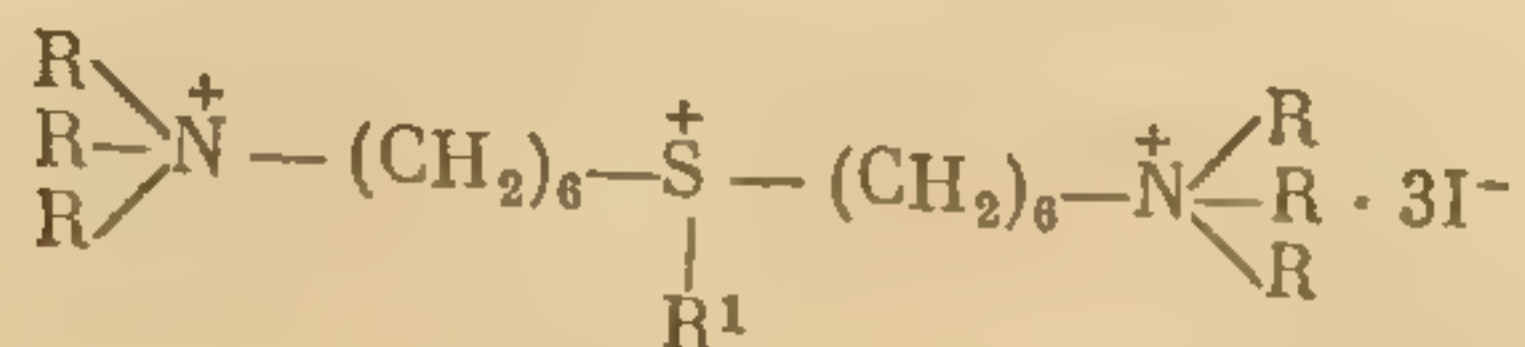
По механизму действия дидекасульфоний триэтилодид (CXLIH; $n=10$; $R=R^1=C_2H_5$) относится к деполаризующим веществам. Дидектасульфоний триэтилодид (CXLIH; $n=8$, $R=R^1=C_2H_5$) обладает смешанным типом действия, но больше напоминает d-тубокурарин-хлорид. Таким образом, при увеличении расстояния между ониевыми группами механизм действия веществ меняется.

Если сопоставить NNN- и NSN-три-ониевые соединения, то можно прийти к выводу, что в опытах на кошках характер центрального атома (N или S) не имеет существенного значения для активности веществ. Вместе с тем, на людях дидектасульфоний триэтилодид оказался значительно менее эффективен, чем дидексасоний триэтилодид. Это, по-видимому, связано с тем, что атом серы имеет больший диаметр и меньшую концентрацию заряда (Carey, Edwards, Lewis, Stenlake, 1959).

Что касается радикалов, связанных с четвертичными атомами азота, то в данном случае важно отметить, что при замещении этильных радикалов метильными в структуре CXLIH ($n=6$; $R=R^1=CH_3$) курареподобные свойства не обнаруживаются (Edwards, Lewis, Stenlake, Zoha, 1957). Следовательно, этильные радикалы при ониевых центрах оказывают благоприятное влияние на проявление курареподобной активности (см. табл. 58). Пропильный радикал уменьшает парализующее влияние на перво-мышечные синапсы кошек, а н-бутильный — повышает (табл. 58, сравни XA—XC; XE—XF; Carey, Edwards, Lewis, Stenlake, 1959).

При испытании простых эфиров NNN-три-ониевых соединений, имеющих структуру CXLIV, было показано, что они обладают низкой активностью (табл. 59) и существенно уступают аналогичным веществам с полиметиленовыми цепочками (Edwards, Lewis, McPhail, Muir, Stenlake, 1960). Испытанные эфиры действуют по типу d-тубокурарин-хлорида.

Влияние N-алкильных групп на курареподобную активность
три-ониевых соединений¹



Номер	NR ₃	R ¹	Угнетение нервно- мышечной передачи у кошек ²	Симптом склонения головы у кроликов	Релаксация мышц у мышей	Антиацетиохо- линовое действие на прямой мышце живота лягушки	Характер паралича у цыплят
XA	NMe ₃	Me	20 (15—25 минут)	14	5	—	Спастический, переходя- щий в вялый
XB	NMe ₂ Et	Et	26 (20—40 минут)	27	24	14	Вялый
XC	NMe ₂ Bu	Bu	44 (10—35 минут)	33	24	10	Вялый
XD	NMeEt ₂	Me	87 (15—45 минут)	46	42	16	Вялый
XE	NEt ₃	Et	95 (20—30 минут)	30	25	25	Вялый
XF	PEt ₂ Pr	Pr	46 (30—45 минут)	51	54	16	Вялый
d-Тубокурарин-хло- рид			100 (15—30 минут)	100	100	100	Вялый

¹ Дана относительная активность. Подробности о методиках см. в табл. 55.

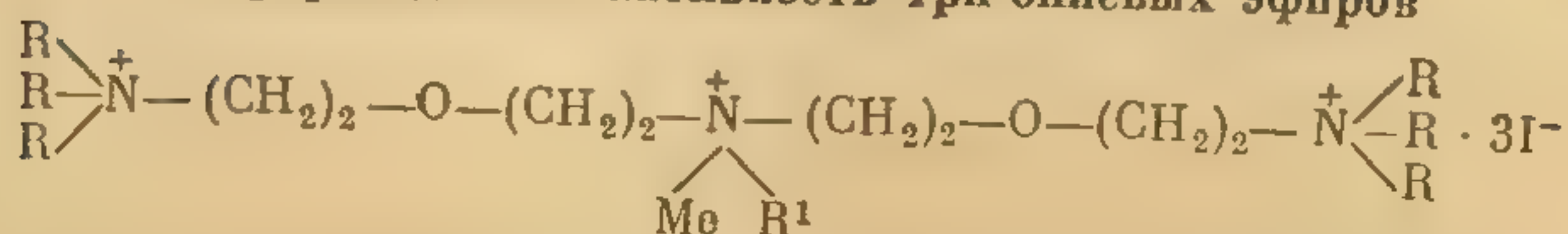
² В скобках указана продолжительность действия веществ в минутах (при снижении амплитуды мышечных сокращений примерно на 50%).

Примечание. Me — метил; Et — этил; Pr — н-пропил; Bu — н-бутил.

В ряду сложных эфиров NNN-три-ониевых соединений (CXLV; Carey, Lewis, Stenlake, Williams, 1961) № 201, 202 и 205 относятся к недеполяризующим средствам, а № 203 — к депполяризующим (табл. 60). При n=1, R=C₂H₅, R¹=CH₃ (№ 205) активность очень низ-

Курареподобная активность три-ониевых эфиров

ТАБЛИЦА 59



Номер	R	R ¹	Относительная курареподобная активность (молярные соотношения) ¹			
			блок нервно-мышечной передачи у кошки	блок нервно-мышечной передачи у кур	антиацетилхолиновое действие на прямой мышце живота лягушки	симптом склонения головы у кроликов
IA	Me	Me	2	3	1,0	3
IB	Me	Et	0,4	5,0	2,0	3
IC	Me	Pr ⁴	1,0	5,2	2,5	3
ID	Et	Me	0,7	15,0	4,0	3
IE	Et	Et	3,0	20,0	7,0	0,36
IF	Et	Pr	14,5	46,0	10,5	3
d-Тубокурарин-хлорид			100	100	100	100

¹ Все вещества действуют по типу d-тубокурарин-хлорида. Подробности о методах см. в табл. 55.

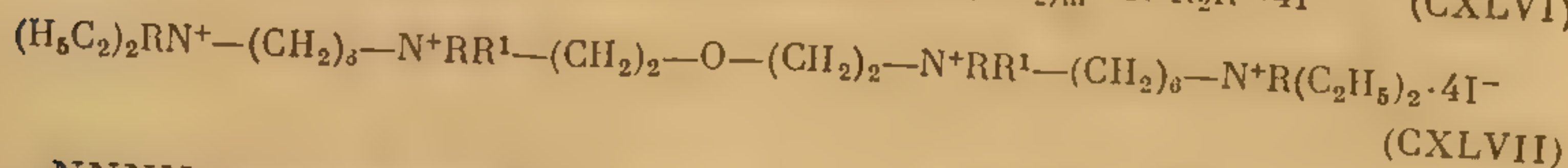
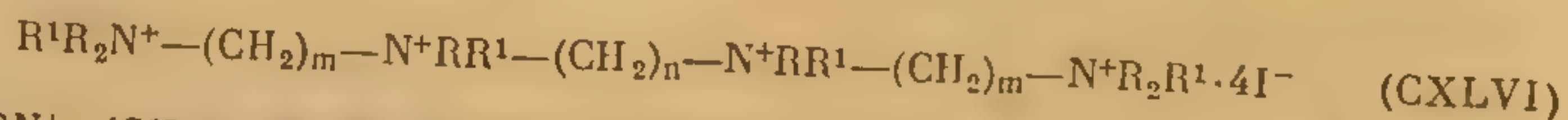
² При 30 мг/кг блок не наступил.

³ Недостаточный материал.

⁴ Pr = н-пропил.

кая. По блокирующему влиянию на нервно-мышечную передачу все вещества заметно уступают d-тубокурарин-хлориду и дитилину. Действуют сложные эфиры кратковременно и в этом отношении напоминают дитилин.

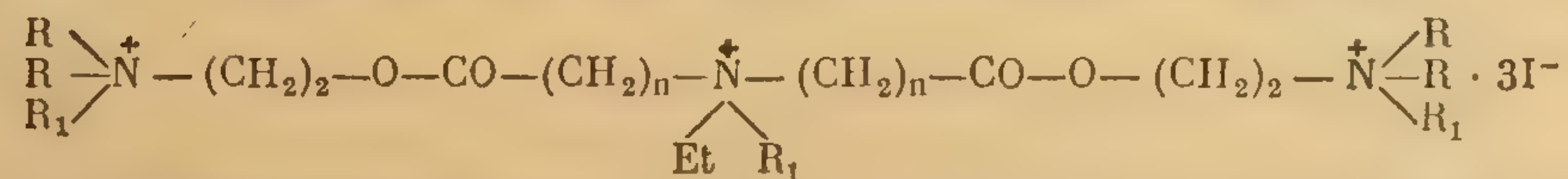
Из числа тетра-ониевых соединений были испытаны следующие:



NNNN-тетра-ониевые соединения, как правило, активнее NNN-три-ониевых. В большинстве своем они превосходят d-тубокурарин-хлорид (табл. 61; Edwards, Lewis, Stenlake, Zoha, 1958; Edwards, Lewis, Stenlake, Stothers, 1959; Edwards, Stenlake, Lewis, Stothers, 1961). В ряду CXLVI было отмечено, что расстояние между четвертичными атомами азота играет очень важную роль для механизма действия веществ. Так,

ТАБЛИЦА 60

Курареподобная активность три-ониевых сложных эфиров



Номер	n	R	R'	Угнетение нервно- мышечной передачи у кошки (дозы в мг/кг) ¹	Угнетение нервно- мышечной передачи у кур (дозы в мг/кг)	Симптом склоне- ния голо- вы у кроликов (ЭД ₅₀ в мг/кг)	Миорелакса- ция у мышей (дана ПД ₅₀ в мг/кг внутривенно) ²	Антиацетил- холиновая активность на прямой мышце живс- та лягушки (концентра- ция в мкг/мл)	Продолжительность действия в дозах, в которых вещества угнетают нервно- мышечную передачу на 40–60% (в минутах)	
									опыты на кошках	опыты на курах
201	2	Et	Et	1,7	2,3	1,4	33	65	10	5
202	2	Et	Me	5,9	7,8	4,9	6,6	26	14	5
203	2	Me	Me		1,7		3		4	4
205	1	Et	Me	>50	>50				8	4
Сукцинилхолин-хлорид				0,05	0,013	0,14	0,33		5	5
d-Тубокурарин-хлорид . .				0,12	0,35		0,07	1,6	20	18

¹ Даны дозы, в которых вещества угнетают передачу с седалищного нерва на икроножную мышцу на 50%.

² По Thompson, 1946.

³ Наличие мускариноподобных свойств препятствовало исследованию.

⁴ Блок достигался только при предварительном введении прозерина и внутриартериальной инъекции вещества.

Относительная курареподобная активность пепти-опиевых соединений
(даны молярные соотношения)

ТАБЛИЦА 51

Анализ действия д-Тубокурарина и его соединений (даны молярные концентрации)												
Номер	Вещества					Полное действие, %					Характер действия	
	R	R ¹	m	n	100	50	25	10	5			
IA	$(C_2H_5)_3\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(C_2H_5)_3 \cdot 3I^-$					104	22	18	52	20	По типу d-тубокурарин-хлорида	
IB	$(C_2H_5)_3\overset{+}{N}(CH_2)_{10}\overset{+}{N}(CH_2)_{10}\overset{+}{N}(C_2H_5)_3 \cdot 3I^-$					119	46	14	12			
II	$R_2R^1\overset{+}{N}(CH_2)_m\overset{+}{N}(CH_2)_n\overset{+}{N}(CH_2)_m\overset{+}{N}R^1R_2 \cdot 4I^-$											
	R	R ¹	m	n								
IIA	C ₂ H ₅	CH ₃	6	6	128	102	134	121	229	Короткая; 15—20 минут	Смешанный; ближе к d-тубокурарин-хлориду	
IIB	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6	6	269	82	70	70	420	Длительная; 20—50 минут		
IIC	C ₂ H ₅	CH ₂ —CH ₂ —CH ₃	6	6	187	164	370	22	222			
IID	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6	8	174	173	284	53	347	Короткая; 16—26 минут	По типу d-тубокурарин-хлорида	
IIIE	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6	10	320	228	237	86	290	Очень длительная; 16—80 минут		
IIIF	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	8	6	1							
IIIG	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	8	8	284	264	778 ⁷	120	260	Длительная; 20—53 минуты	Смешанный; ближе к d-тубокурарин-хлориду	
IIIH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	10	6	101	220	1340 ⁷	63	372	Очень длительная; 12—100 минут		
IIII	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	10	10	81	46	363	29	827			
IIIV	$(C_2H_5)_3\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{S}(CH_2)_6\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(C_2H_5)_3 \cdot 5I^-$					212	221	274	336	343	Длительная; 18—55 минут	Смешанный; ближе к d-тубокурарин-хлориду
IV	$(C_2H_5)_3\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(C_2H_5)_3 \cdot 6I^-$					437	356	425	94	511	Очень длительная; 18—62 минуты	
d-Тубокурарин-хлорид						100	100	100	100	100		

¹ Регистрировали передачу возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошек, наркотизированных этиналом (50 мг/кг интубрирующе). Седалищный нерв раздражали супрамаксимальными прямоугольными стимулами с частотой 8—10 в минуту и продолжительностью каждого стимула в 2—3 мсек.

² По Verney et al., 1949.

³ По Thompson (1946).

⁴ По Chang и Gaddum (1933).

⁵ Вещества вводили внутривенно по 0,5 мг каждые 30 секунд до наступления эффекта.

⁶ Соответствует продолжительности действия d-тубокурарин-хлорида.

⁷ По-видимому, эффект связан не только с миопаралитической активностью.

Относительная курареподобная активность полгониевых соединений
(даны молярные соотношения)

ТАБЛИЦА 61

Номер	Вещества	Нервно-мышечная передача у кошек ¹	Симптом склонения головы у кроликов ²	Миорелаксация у мышей ³	Антиацетилхолиновое действие на прямой мышце живота лягушки ⁴	Парализующая активность на цыплятах ⁵	Продолжительность действия	Характер действия
IA	$(C_2H_5)_3\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(C_2H_5)_3 \cdot 3I^-$	104	22	18	52	593		
IB	$(C_2H_5)_3\overset{+}{N}(CH_2)_3\overset{+}{N}(CH_2)_{10}\overset{+}{N}(CH_2)_{10}\overset{+}{N}(C_2H_5)_3 \cdot 3I^-$	119	46	149	12			
II	$R_2R_1\overset{+}{N}(CH_2)_m\overset{+}{N}(CH_2)_n\overset{+}{N}(CH_2)_m\overset{+}{N}R_1R_2 \cdot 4I^-$ $(C_2H_5)_2(C_2H_5)_2$							
IIA	R C_2H_5 CH_3	128	102	134	121	229	Короткая; 15—20 минут	По типу д-тубоку- рарин-хлорида
IIB	C_2H_5 C_2H_5	269	82	70	70	420		
IIC	C_2H_5 $CH_2-CH_2-CH_3$	187	164	370	22	222	Длительная; 20—50 минут	Смешанный; бли- же к д-тубоку- рарин-хлориду
IID	C_2H_5 C_2H_5	174	173	284	53	347	Короткая; 16—26 минут ⁶	По типу д-тубоку- рарин-хлорида
IIE	C_2H_5 C_2H_5	320	228	237	86	290	Очень дли- тельная; 16—80 минут	Смешанный; бли- же к д-тубоку- рарин-хлориду

Относительная курареподобная активность поли-ониевых соединений
(даны молярные соотношения)

ТАБЛИЦА 61

Номер	Вещества				Нервно-мышечная передача у кошек ¹	Симптом склонения головы у кроликов ²	Миорелаксация у мышей ³	Антиацетихолиновое действие на прямую мышцу живота лягушки ⁴	Парализующая активность на цыплятах ⁵	Продолжительность действия	Характер действия
IA	$(C_2H_5)_3\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(C_2H_5)_3 \cdot 3I^-$				104	22	18	52	593		
IB	$(C_2H_5)_3\overset{+}{N}(CH_2)_{10}\overset{+}{N}(CH_2)_{10}\overset{+}{N}(C_2H_5)_3 \cdot 3I^-$				119	46	149	12			
II	$R_2R^1\overset{+}{N}(CH_2)_m\overset{+}{N}(CH_2)_n\overset{+}{N}(CH_2)_m\overset{+}{N}R^1R_2 \cdot 4I^-$										
	R	R ¹	m	n							
IIA	C ₂ H ₅	CH ₃	6	6	128	102	134	121	229	Короткая; 15—20 минут	По типу d-тубокурарин-хлорида
IIB	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6	6	269	82	70	70	420		
IIC	C ₂ H ₅	CH ₂ —CH ₂ —CH ₃	6	6	187	164	370	22	222	Длительная; 20—50 минут	Смешанный; ближе к d-тубокурарин-хлориду
IID	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6	8	174	173	284	53	347	Короткая; 16—26 минут ⁶	По типу d-тубокурарин-хлорида
IIE	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6	10	320	228	237	86	290	Очень длительная; 16—80 минут	Смешанный; ближе к d-тубокурарин-хлориду

IIF	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	8	6	197	265	423	89	394	Длительная; 21—76 минут	Смешанный; ближе к d-тубокурарин-хлориду
-----	-------------------------------	-------------------------------	---	---	-----	-----	-----	----	-----	-------------------------	--

II F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	8	6	197	265	423	89	394	Длительная; 21—76 минут	Смешанный; бли- же к d-тубоку- рарин-хлориду
II G	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	8	8	284	264	778 ⁷	120	260	Длительная; 20—53 минуты	Смешанный; бли- же к d-тубоку- рарин-хлориду
II H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	10	6	101	220	1340 ⁷	63	372	Очень дли- тельная; 12—100 минут	Смешанный; бли- же к d-тубоку- рарин-хлориду
II I	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	10	10	81	46	363	29	827		
III	$(C_2H_5)_3\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{S}(CH_2)_6\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(C_2H_5)_3 \cdot 5I^-$				212	221	274	336	343	Длительная; 18—55 минут	Смешанный; бли- же к d-тубоку- рарин-хлориду
IV	$\begin{array}{ccccccc} & & C_2H_5 & C_2H_5 & C_2H_5 & C_2H_5 & C_2H_5 \\ & & \diagup & \diagdown & \diagup & \diagdown & \diagup & \diagdown \\ (C_2H_5)_3\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}(C_2H_5)_3 \cdot 6I^- \end{array}$				437	356	425	94	511	Очень дли- тельная; 18—62 минуты	По типу d-тубоку- рарин-хлорида
d-Тубокурарин-хлорид					100	100	100	100	100		

¹ Регистрировали передачу возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошек, пар-
котизированных этаминалом (50 мг/кг внутривенно). Седалищный нерв раздражали супрамаксималь-
ными прямоугольными стимулами с частотой 8—10 в минуту и продолжительностью каждого стимула в
2—3 мсек.

² По Verney et al., 1949.

³ По Thompson (1946).

⁴ По Chang и Gaddum (1933).

⁵ Вещества вводили внутривенно по 0,5 мг каждые 30 секунд до наступления эффекта.

⁶ Соответствует продолжительности действия d-тубокурарин-хлорида.

⁷ По-видимому, эффект связан не только с миопаралитической активностью.

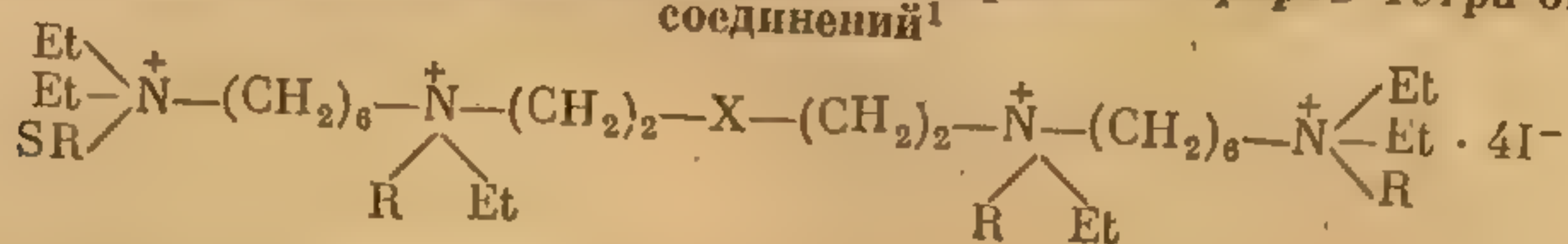
при $m=n=6$ ($R=R^1=C_2H_5$) нервно-мышечный блок развивается без деполаризации. Антагонистами этого вещества (IIB, табл. 61) являются эдрофоний, эзерин, прозерин, адреналин, хлорид калия. Вместе с тем соединение с $m=n=10$, $R=R^1=C_2H_5$ (IIJ; табл. 61) действует аналогично декаметонию. Эдрофоний потенцирует, а прозерин и эзерин не влияют на активность этого соединения. При $m=n=8$, а также при различных значениях m и n обычно наблюдается смешанный тип действия (табл. 61). Общая длина цепи не определяет механизма действия испытанных веществ.

Следует отметить, что соединения типа CXLVI имеют значительную токсичность и способны вызывать судороги центрального происхождения (особенно IIN и III). Наименее токсично вещество IIA.

Тетра-ониевые соединения с одной эфирной связью (CXLVII) несколько менее эффективны соответствующих веществ с полиметиленовой цепочкой (табл. 62; Edwards, Lewis, McPhail, Muir, Stenlake, 1960).

ТАБЛИЦА 62

Относительная курареподобная активность простых эфиров тетра-ониевых соединений¹

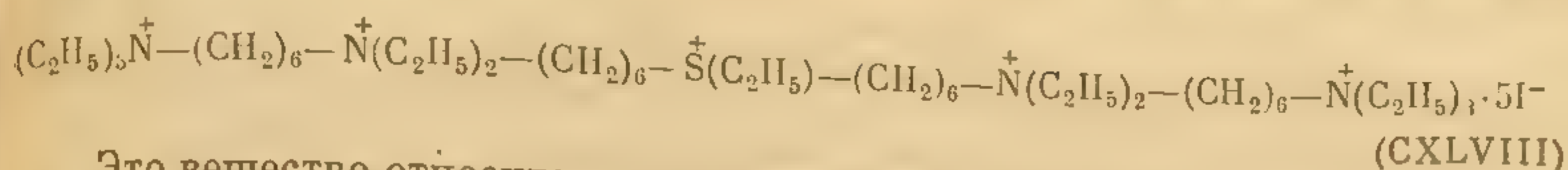


Вещества	R	X	Угнетение нервно- мышечной передачи у кошки	Симптом склонения головы у кролика	Угнетение нервно- мышечной передачи у цыпленка	Миорелакса- ция у мышей	Н-холиноли- тический аффект на прямой мышце живо- т. лягушки
XVA	Et	O	278	108	139	165	375
XVIA	Et	CH ₂	417	125	230	174	208
XVB	Me	O	87	66	110	132	77
XVIB	Me	CH ₂	110	82	158	165	26
XVC	Pr	O	234	96	242	146	63
XVIC	Pr	CH ₂	263	110	242	151	72

¹ Даны молярные соотношения. Активность d-тубокурария-хлорида = 100. Подробности о методиках исследования см. в табл. 61

Вместе с тем большая часть их активнее d-тубокурария-хлорида. Наиболее выраженные курареподобные свойства были отмечены у этониевых производных (CXLVII; $R=R^1=C_2H_5$). При замене этильных радикалов на метильные или пропильные активность снижается. По типу действия эти вещества относятся к недеполяризующим миорелаксантам.

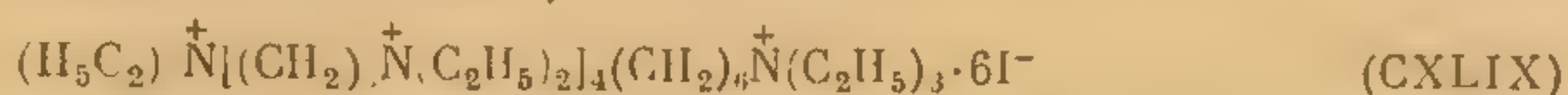
Из пента-ониевых солей было испытано соединение CXLVIII.



Это вещество относится к миорелаксантам смешанного типа действия, но больше напоминает d-тубокурарин-хлорид, чем декаметоний. Оно в 2—3 раза активнее, чем d-тубокурарин-хлорид, что было показано в опытах на кошках, кроликах, мышах, цыплятах и лягушках (см. табл. 61; Edwards, Lewis, Stenlake a. Stothers, 1959, Edwards, Stenlake, Lewis a. Stothers, 1961). В данном случае следует учитывать, что в молекуле вещества имеется атом серы, который неблагоприятно влияет на эффективность вещества. Однако аналогичное пента-аммониевое соединение не было получено.

Помимо влияния на нервно-мышечную передачу, CXLVIII оказывает возбуждающее действие на центральную нервную систему.

Высокой курареподобной активностью обладает NNNNNN-гекса-ониевое соединение (CXLIX, Edwards, Lewis, Stenlake a. Stothers, 1959; Edwards et al., 1961).

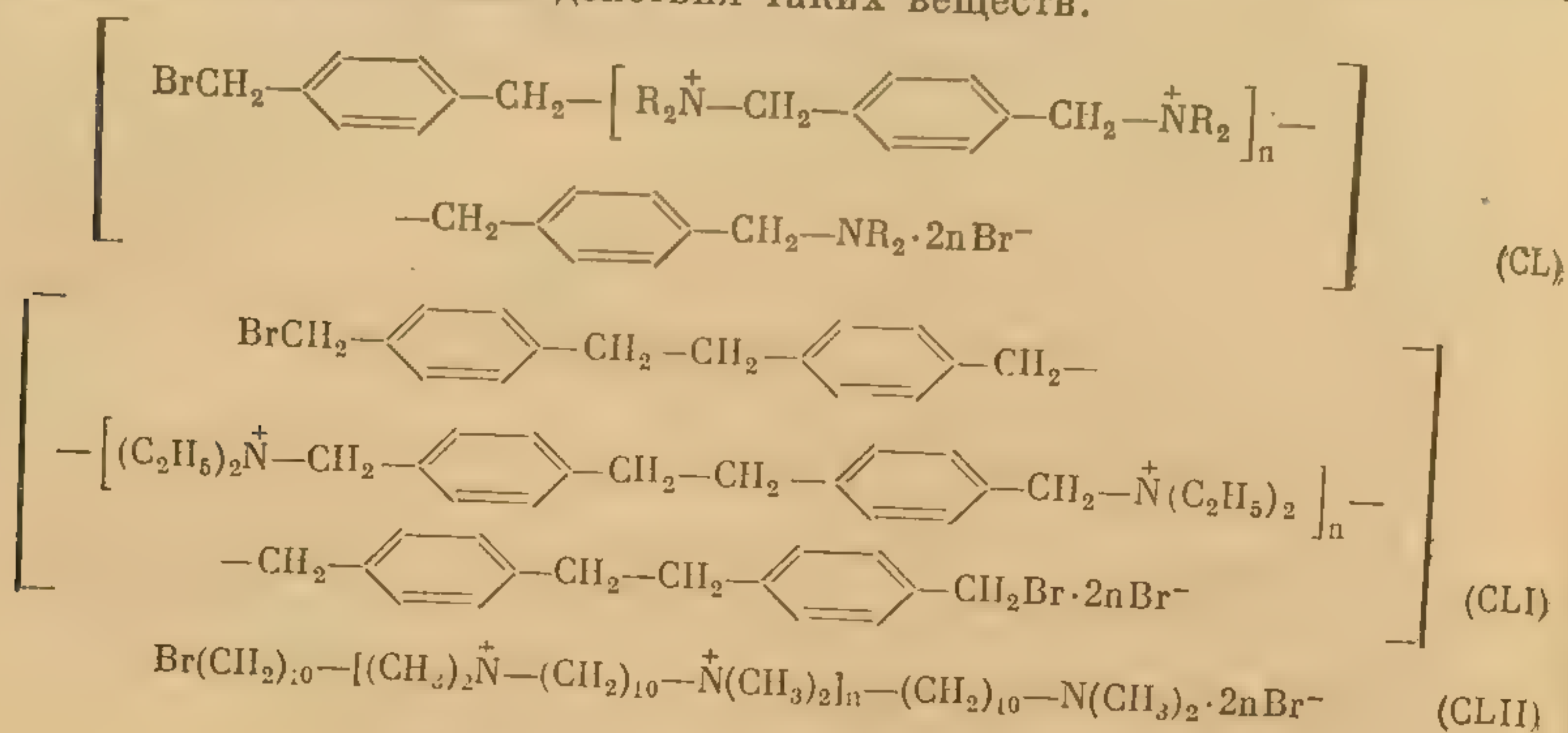


В опытах на кошках, кроликах, мышах и цыплятах оно превосходит d-тубокурарин-хлорид в $3\frac{1}{2}$ —5 раз и обладает значительной продолжительностью действия. По н-холинотитической активности на прямой мышце живота лягушки примерно соответствует d-тубокурарин-хлориду. По механизму действия CXLIX относится к недеполяризующим миорелаксантам (табл. 61). Это вещество довольно токсично. Оно обладает отчетливым стимулирующим влиянием на центральную нервную систему, вызывая судороги.

Значительные по длине поли-ониевые соединения были исследованы Schueler и Keasling (1956). Эти вещества (CL, CLI, CLII) представляют собой смеси полимеров, длина которых варьирует от условий полимеризации. В связи с этим можно говорить только о среднем значении n. Указанные соединения по характеру действия относятся к недеполяризующим миорелаксантам. Вещества типа CL при n=30 и R=CH₃, а также при n=22 и R=C₂H₅ угнетают на 90% передачу возбуждения на икроножную мышцу у цыпленка в дозе 0,5 мг/кг. Этот эффект длится более 3 часов. Аналогичные активность и продолжительность действия были отмечены для CLI при его применении в дозе 1 мг/кг. Соединение CLII вызывало угнетение нервно-мышечной передачи на 90% в дозе 0,2 мг/кг, но длительность действия измерялась примерно в 90 минут.

Таким образом, среди поли-ониевых соединений имеются весьма эффективные курареподобные средства. Некоторые из них по активности

превосходят d-тубокурарин-хлорид в 2—3¹/₂ раза. Обращает на себя внимание, что вещества с этильными радикалами при ониевых центрах значительно активнее соответствующих метильных аналогов. Кроме того, механизм действия таких веществ в основном зависит не от радикалов при катионных центрах, а от удаленности последних друг от друга. Действительно, вещества с N-этильными группировками в зависимости от расстояния между катионными центрами могут действовать не только по типу недеполяризующих средств, но и как депполяризующие миорелаксанты. Общая длина молекулы, по-видимому, не имеет существенного значения для механизма действия таких веществ.



Третичные и вторичные амины

Из различных видов *Chondrodendron* (Menispermaceas) наряду с d-тубокурарином были выделены алкалоиды, которые по химической структуре относятся к третичным аммикам. Их представляют обычно двумя группами (Bovet et Bovet-Nitti, 1948).

1. Симметричные соединения типа изохондродендрина (d-протокуридин, i-неопротокуридин и d-изохондродендрин).

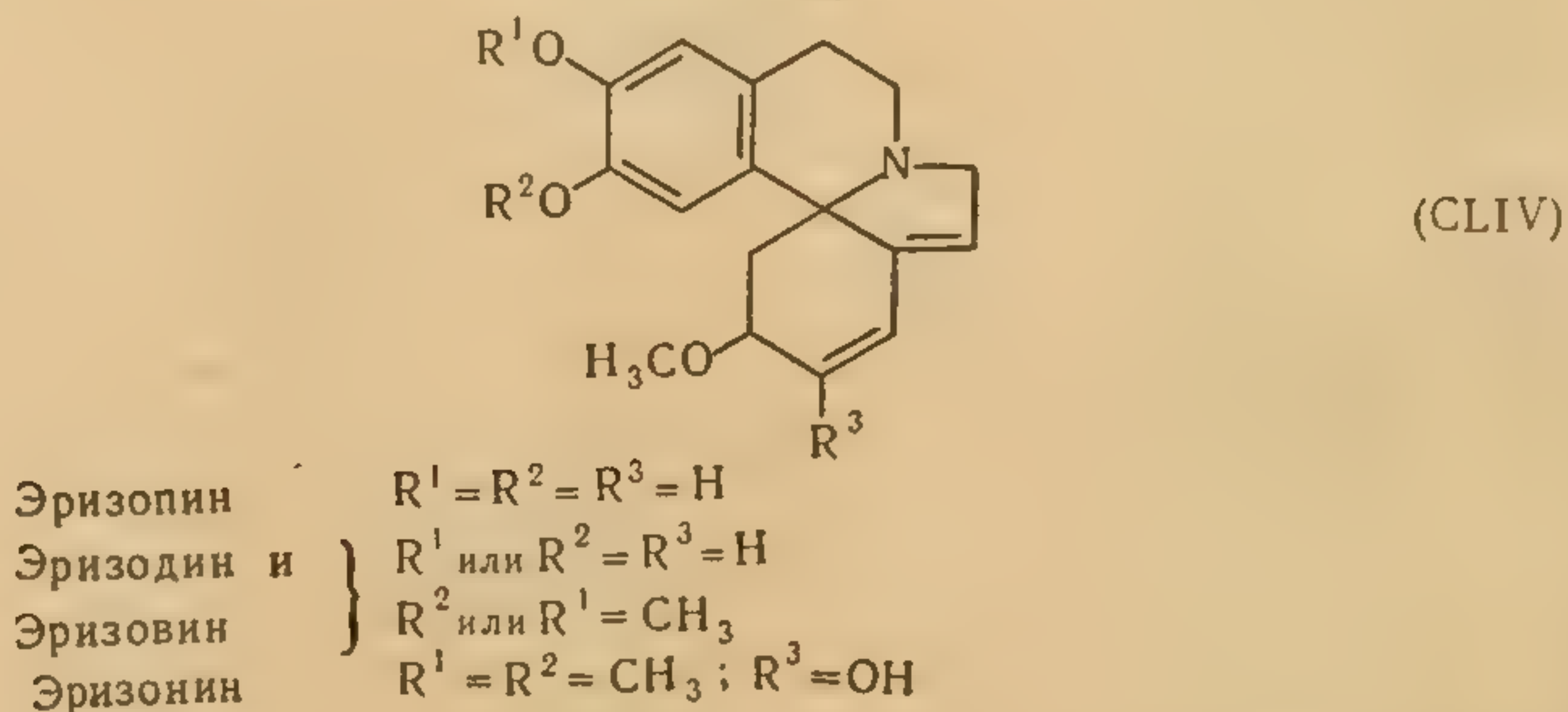
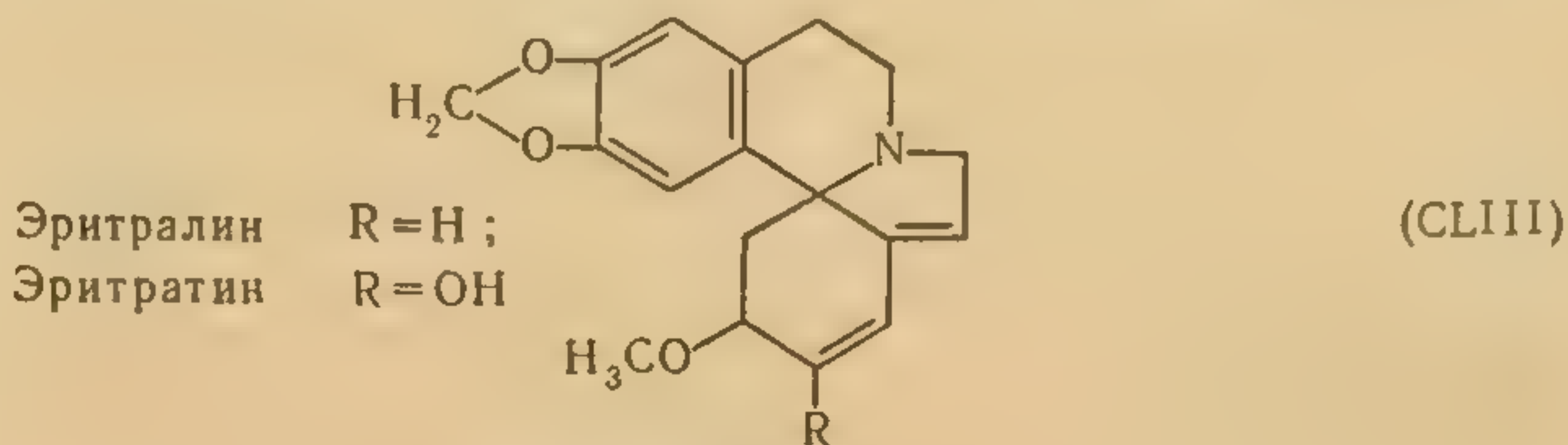
2. Несимметричные соединения типа беберина¹ (d-беберин, l-беберин или l-курин, l-хондрофоллин и d-хондокурин).

¹ Построены, по-видимому, по типу d-тубокурарина.

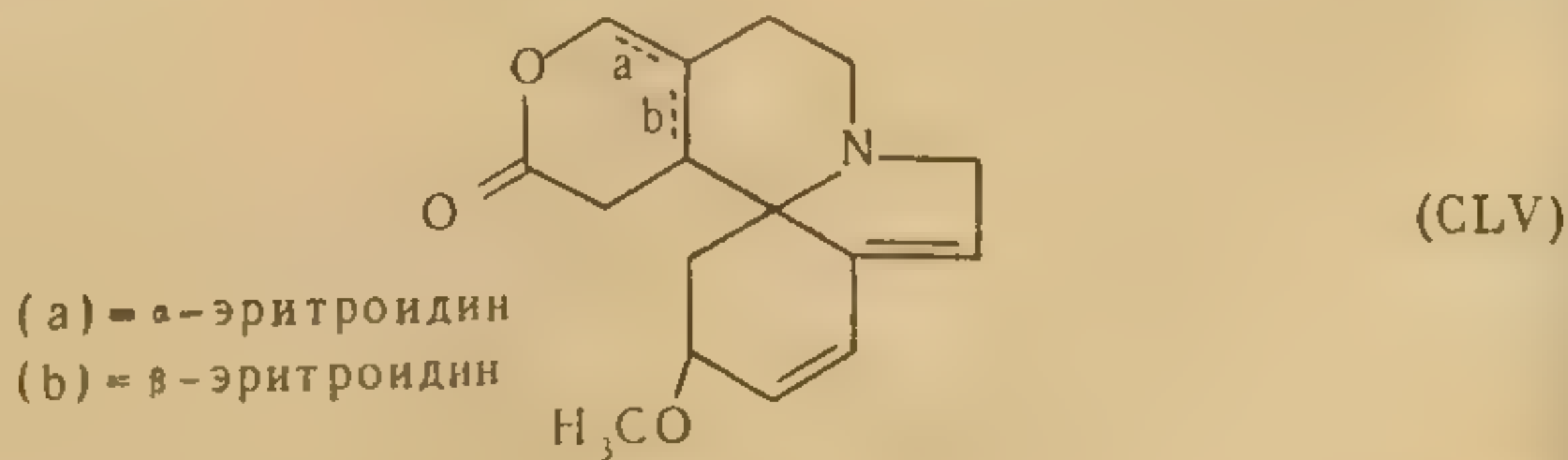
Все эти алкалоиды либо не обладают курареподобной активностью, либо она выражена в незначительной степени (например, у d-хондрокурина, i-нео-протокуридина). Превращение их в бис-четвертичные аммониевые соли существенно повышает курареподобную активность (King, 1935, 1936, 1937, 1939, 1940; Wintersteiner a, Dutcher, 1943; Craig, 1948; Dutcher, 1946, 1952).

Значительно больший интерес в качестве миорелаксантов представляют алкалоиды Erythrina (Papillonaceae). Исходя из химического строения, их подразделяют на две группы (Stenlake, 1963).

1. Производные тетрагидроизохинолина (CLIII, CLIV; Folkers a. Koniuszy, 1939, 1940 a, b; Folkers, Koniuszy a. Shavel, 1944).



2. Лактоновые основания α - и β -эритроидин (CLV) (Folkers a. Major, 1937).



Bovet и Bovet-Nitti (1948b) подразделяют алкалоиды эритрины, исходя из следующего принципа:

- а) алкалоиды, не содержащие серу (эритроидин, эритрамин, эритралин, эритратин);
- б) серусодержащие алкалоиды (эризотиопин, эризотиовин),
- в) алкалоиды, получаемые путем гидролиза (эризопин, эризовин, эризодин, эризонин)¹.

Сравнительная характеристика парализующей активности алкалоидов эритрины даны в табл. 63.

ТАБЛИЦА 63

Курареподобная активность алкалоидов эритрины.¹

Алкалоиды	Парализующее действие на лягушек (даны минимальные дозы в мг/кг при введении вещества в лимфатический мешок)	Токсические дозы для мышей при подкожном введении (мг/кг)
β-Эритроидин · HCl	3	48,0
Дигидро-β-эритроидин · HCl	0,5	9,3
β-Тетрагидро-β-эритроидин · HBr	0,5	9,5
Подметилат-β-эритроидина	200,0	
Эритрамин · HBr	10,0	104
Эритралин · HBr	10,0	72
Эритратин · HBr	75,0	
Эризопин · HCl	4	14,8
Эризовин · HCl	3	
Эризодин · HCl	10	100
Эризонин · HCl	100	
Эризотиопинат Na	1	76
Эризотиовинат Na	1	

¹ Unna, Kniazuk a. Greslin, 1944; Unna a. Greslin, 1944.

Наиболее выраженные курареподобные свойства были отмечены у алкалоидов группы эритроидина (Chase a. Lehman, 1942; Chase, Lehman a. Rickards, 1944; Unna, Kniazuk a. Greslin, 1944; Unna a. Greslin, 1944; Bovet et Bovet-Nitti, 1948b; Craig, 1948; Salma a. Wright, 1951; Goodman a. Gilman, 1955; Hanna, Macmillan a. McNug, 1960).

β-Эритроидин вызывает симптом склонения головы у кролика в дозе 7,6 мг/кг внутривенно. Дигидро-β-эритроидин более активен. Симп-

¹ Эризонин получается из эризотиопина, эризовин — из эризотиовина.

том склонения у кролика возникает при его введении в дозе 1,5 мг/кг. На френико-диафрагмальном препарате крысы дигидро- β -эритроидин уступает d-тубокурарин-хлориду в 3 раза, а по блокирующему влиянию на нервно-мышечную передачу у кошек — в 12 раз. Продолжительность его эффекта меньше, чем у d-тубокурарин-хлорида. Действует это соединение по типу d-тубокурарин-хлорида. Антагонистами дигидро- β -эритроидина являются прозерин и эдрофоний. В опытах на цыплятах он вызывает вялый паралич. Снижение температуры усиливает мышечнорасслабляющее действие дигидро- β -эритроидина.

По парализующему влиянию на лягушек β -тетрагидро- β -эритроидин примерно соответствует дигидро- β -эритроидину, тогда как α -тетрагидро- β -эритроидин значительно уступает последнему (табл. 63).

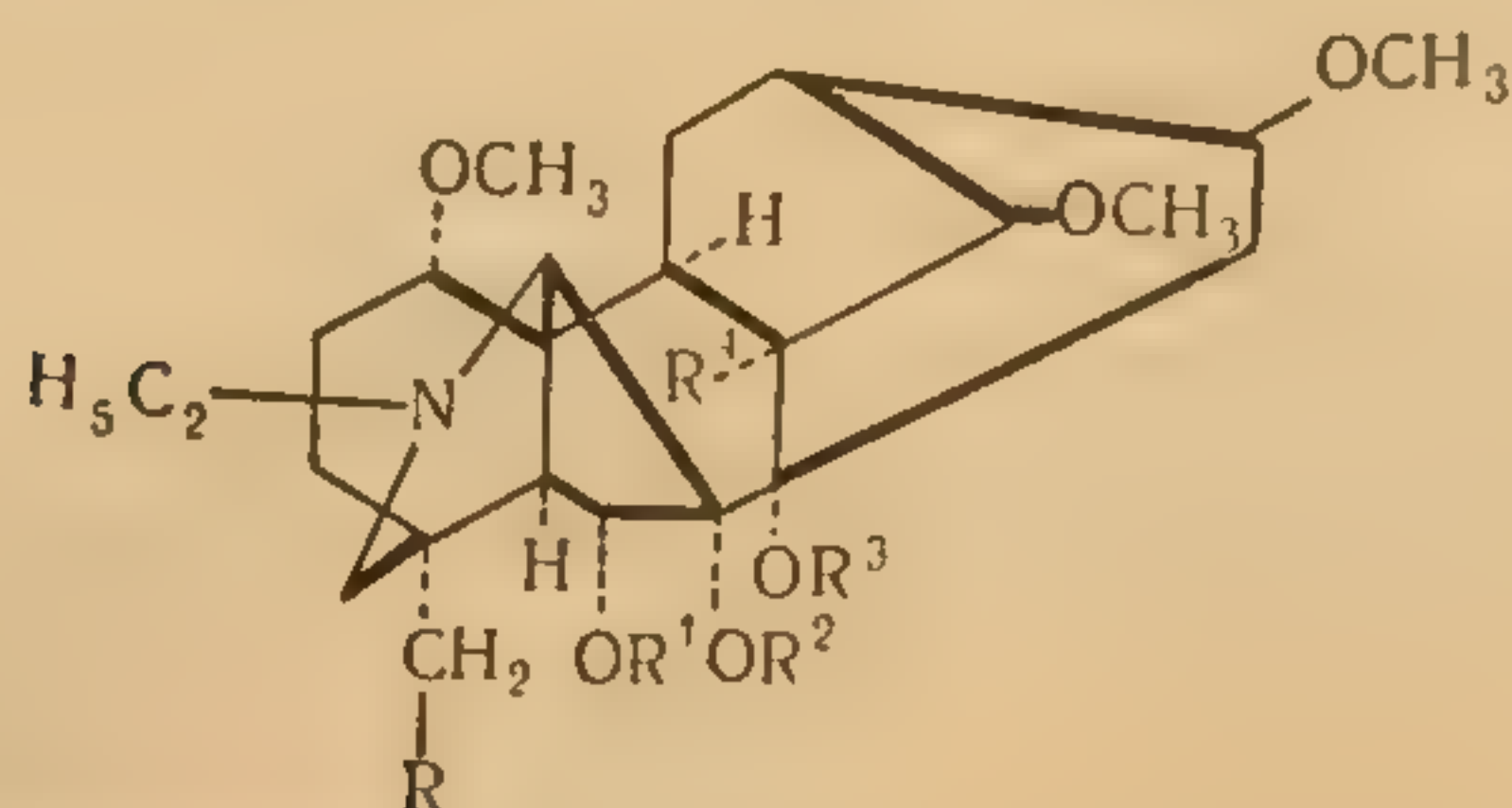
Важной характеристикой β -эритроидина, дигидро- β -эритроидина и других алкалоидов эритрины является их способность легко проникать через тканевые мембраны. Они хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта. Мышечнорасслабляющее действие этих веществ развивается быстрее, чем у d-тубокурарин-хлорида. Столь же хорошо алкалоиды эритрины, по-видимому, проникают и через гемато-энцефалический барьер. Об этом можно судить на основании того, что при клиническом испытании β -эритроидина и дигидро- β -эритроидина наблюдалось угнетение центральной нервной системы (гипнотический эффект).

Интересно, что превращение третичного атома азота у β -эритроидина в четвертичный резко снижает курареподобную активность.

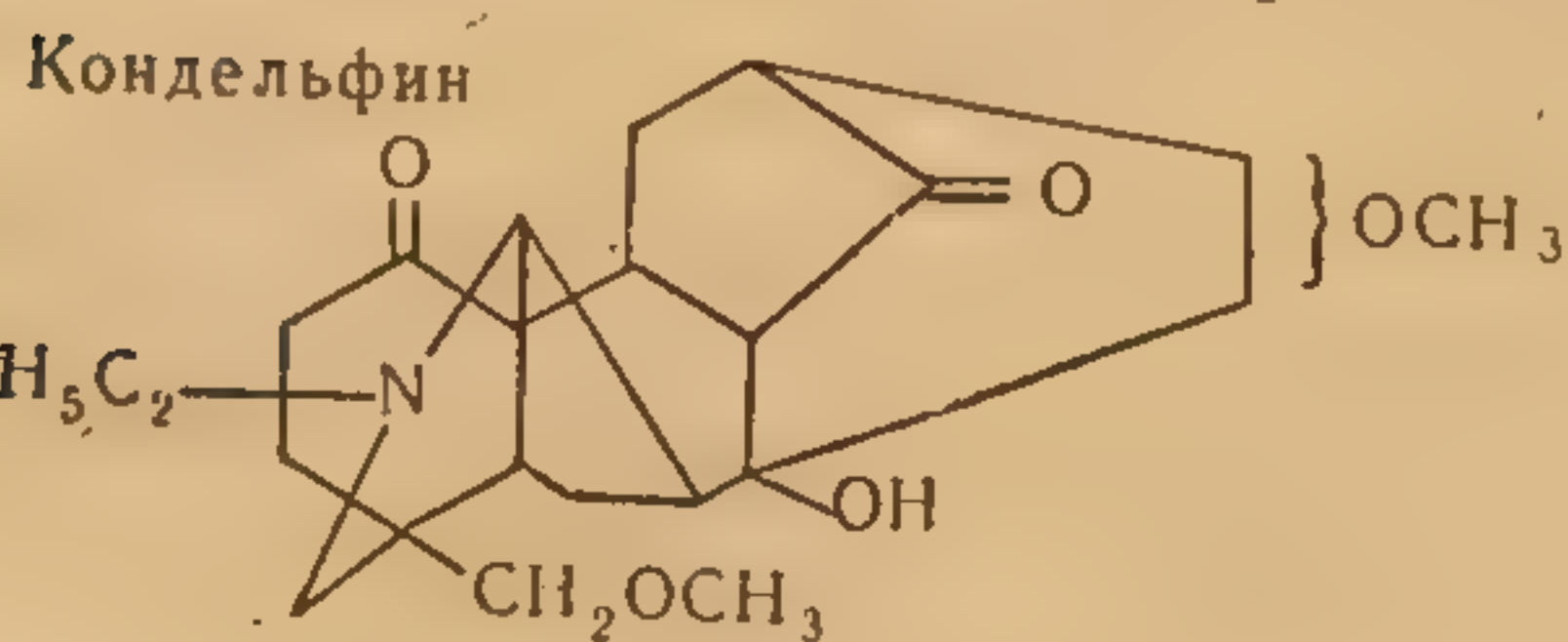
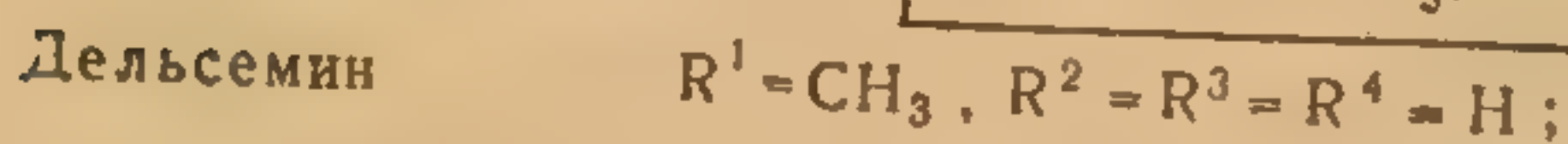
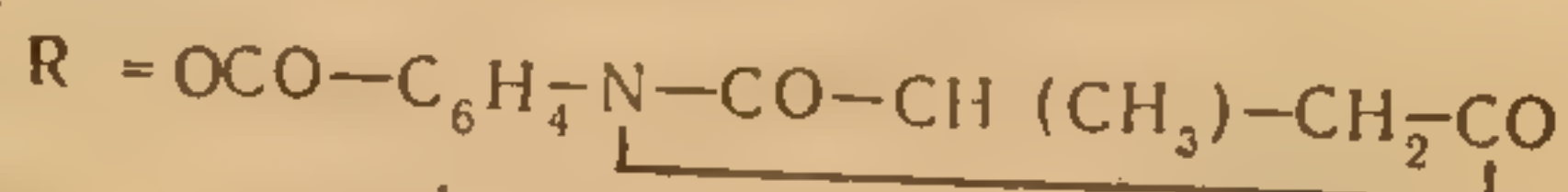
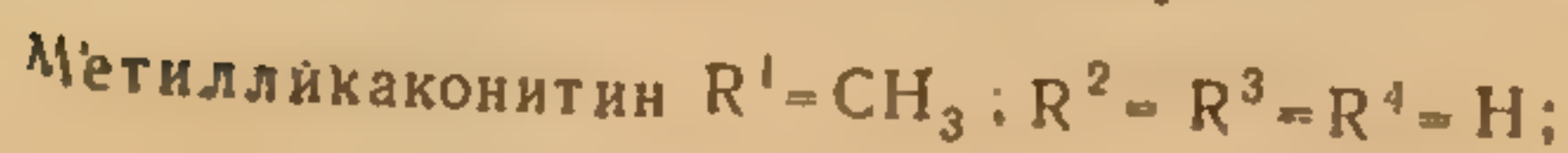
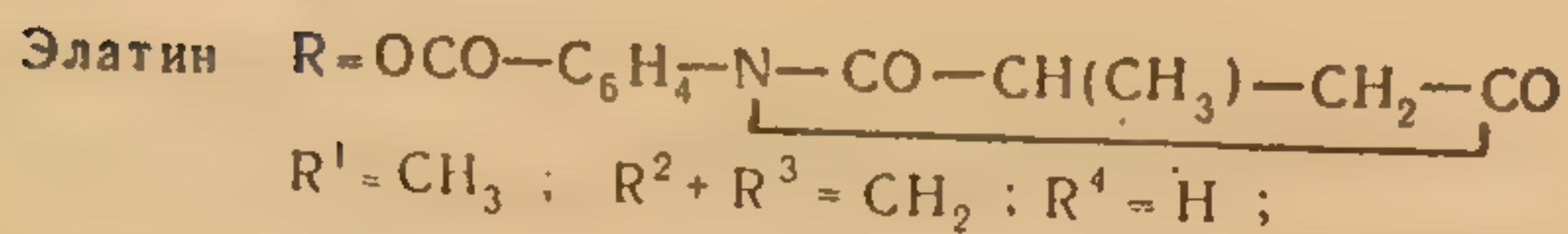
Активные курареподобные алкалоиды были выделены из различных видов живокости (*Delphinium*) — дельсемин, элатин, кондельфин и метилликаконитин (йодгидрат последнего алкалоида получил название мелликтин). Относятся они к третичным аминам. Возможные структуры алкалоидов живокости выглядят следующим образом (CLVI, CLVII, А. Д. Кузовков и Т. Ф. Платонова, 1959, 1961).

Эти алкалоиды отличаются выраженной мышечнорасслабляющей активностью, но уступают в этом отношении d-тубокурарин-хлориду. Симптом склонения головы у кроликов наблюдается при внутривенном введении элатина в дозе 0,6—0,8 мг/кг, мелликтина — 2 мг/кг, дельсемина — 3,5—5 мг/кг. По механизму действия эти алкалоиды аналогичны d-тубокурарин-хлориду. Антагонистами их являются прозерин и галантамин. Алкалоиды живокости довольно сильно угнетают вегетативные ганглии и в связи с этим снижают артериальное давление. Кроме того, они оказывают депримирующее влияние на подкорковые центры. Важной особенностью этих препаратов является их эффективность при энтеральном применении. Элатин, мелликтин и кондельфин назначают внутрь в порошках и таблетках. В воде они растворяются очень плохо. Дельсемин ацетат вводят внутривенно, добавляя к препарату раствор эфедрина, чтобы предупредить гипотензивный эффект.

Применяют алкалоиды живокости при различных неврологических нарушениях, сопровождающихся повышенным мышечным тонусом, при столбняке, а также в анестезиологии (П. М. Дозорцева и М. Д. Машковский, 1951; П. М. Дозорцева, 1956, 1958, 1959; М. Д. Машковский, 1960).



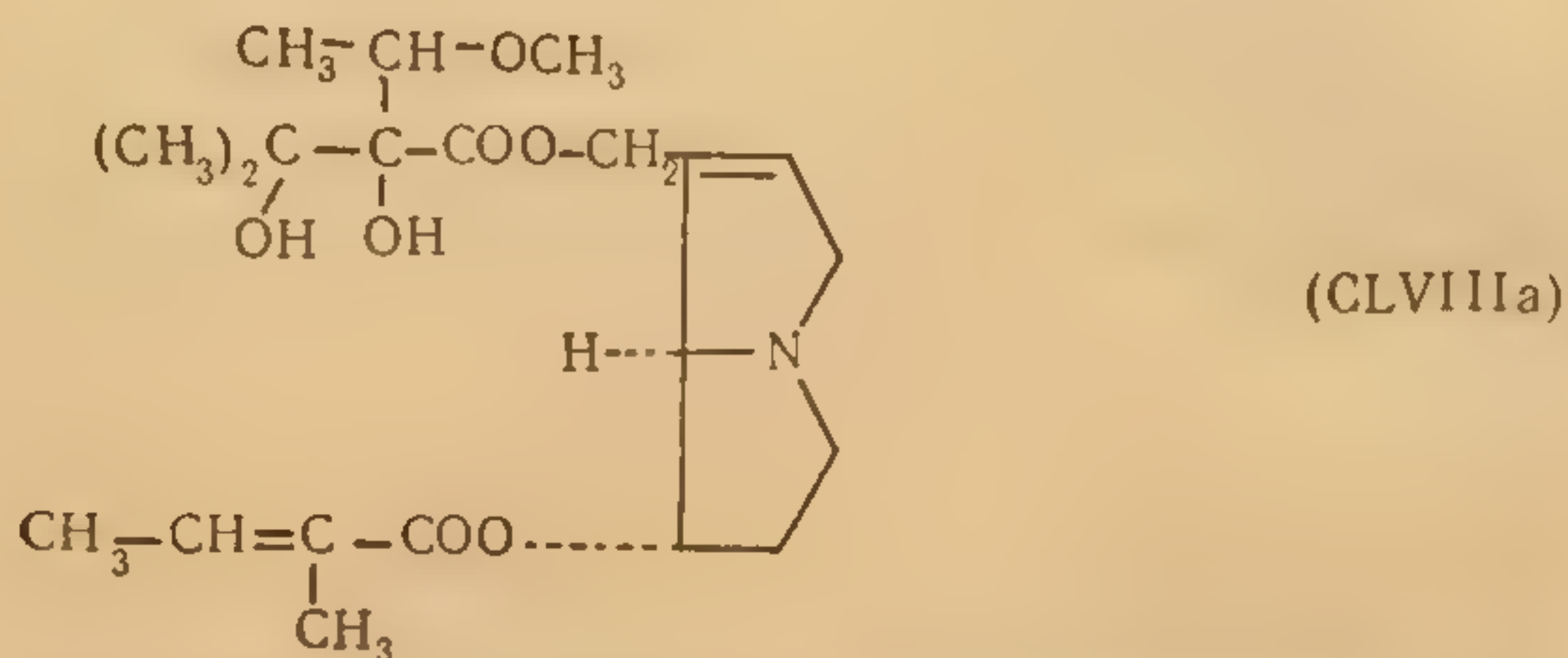
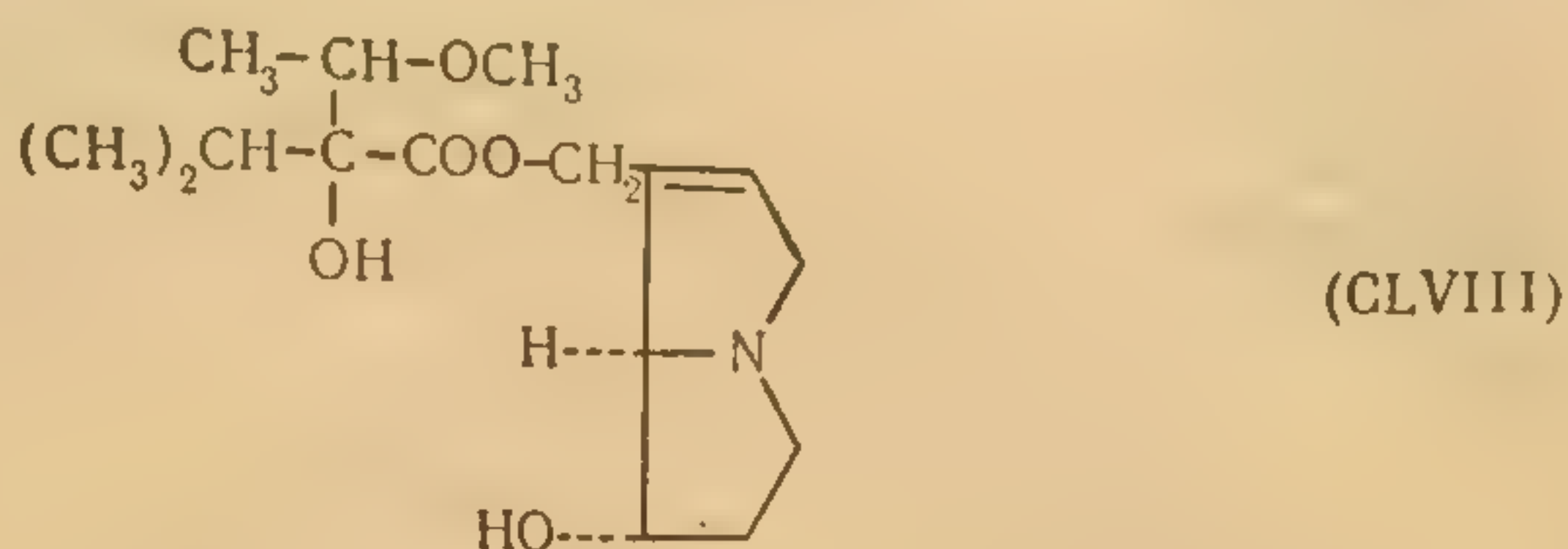
(CLVI)



(CLVII)

Третичные амины из группы пирролизидиновых алкалоидов — гелиотрин и лазиокарпин (CLVIII, CLVIIIa) также блокируют нервно-мышечную передачу (опыты на фреико-диафрагмальном препарате крысы и *m. tibialis anterior* кошки; Gallagher и Koch, 1959). На фреико-диафрагмальном препарате крысы лазиокарпин более активен, чем гелиотрин. При внутривенном введении к передней большеберцовой мышце 5—10 мк лазиокарпина нервно-мышечная передача облег-

чается, а 20 μ м угнетается. В этих условиях эксперимента d-тубокурарин-хлорид блокирует передачу с нерва на мышцу в дозе 25 μ г. По механизму действия гелиотрин и лазиокарпин ближе к декаметонию, чем к d-тубокурарин-хлориду. Действуют вещества двухфазно. Прозерин усиливает их эффект. Однако d-тубокурарин-хлорид и пентаметоний не являются их антагонистами. Четвертичные соли алкалоидов CLVIII и CLVIIIa в этой работе не изучались.



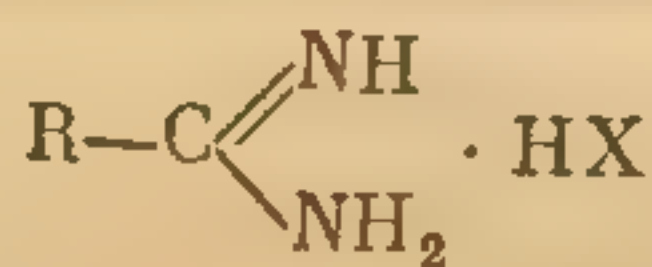
Были испытаны многие третичные амины, полученные синтетическим путем. Так, Graham и James (1961) описали серию 2-галогеноалкиламинов типа CLIX ($\text{R}^1=\text{CH}_3$, C_2H_5 или C_3H_7 ; $\text{R}^2=\text{H}$, CH_3 , C_2H_5 или C_3H_7 ; $\text{X}=\text{Cl}$, Br или I), которые у цыплят вызывают спастический паралич. Активность их низкая. Наиболее эффективные соединения угнетают нервно-мышечную передачу у кошек на 50% в дозах 20 мг/кг.



В работе Barzaghi, Mantegazza и Riva (1962) было показано, что NN-диметилгуанидин и N-метилгуанидин являются более сильными антагонистами d-тубокурарин-хлорида и пиролаксона, чем гуанидин. Вместе с тем у NN-диэтилгуанидина были обнаружены курареподобные и ганглио-

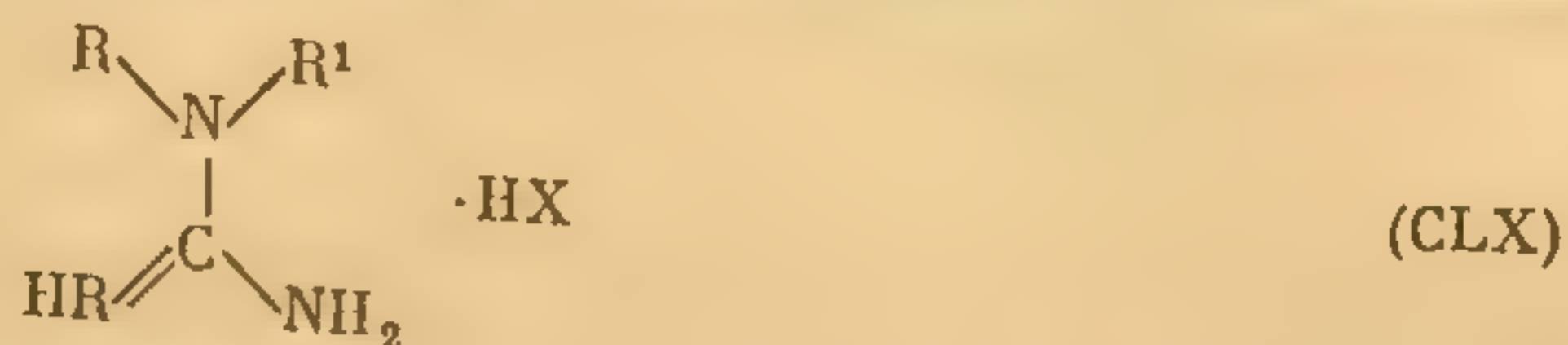
Курареподобная активность NN-дизамещенных гуанидинов

ТАБЛИЦА 64



Номер вещества	R	ЛД ₅₀ для белых мышей в мг/кг внутривенно	ЭД ₅₀ для белых мышей по методике наклонной плоскости (дозы в мг/кг внутривенно)	ЭД ₅₀ (по симптому склонения головы у кроликов, даны дозы в мг/кг внутривенно)
1	—N(CH ₃) ₂	50 (45—54)	43,6 (38,5—48,7)	> 50,0
2	—N(C ₂ H ₅) ₂	16,7 (7,1—36,8)	7,6 (7,1—8,1)	16,4 (14,7—17,4)
3	—N(C ₃ H ₇) ₂	3,4 (3,1—3,6)	2,2 (2,0—2,3)	2,2 (2,0—2,4)
4	—N(C ₄ H ₉) ₂	3,1 (2,5—3,7)	0,9 (0,5—1,6)	2,1 (1,7—2,7)
5	—N(i-C ₃ H ₇) ₂	5,0 (4,6—5,4)	3,5 (3,1—3,8)	5,5 (4,7—6,3)
6	—N(i-C ₄ H ₉) ₂	1,7 (1,5—1,9)	1,0 (0,9—1,1)	1,6 (1,3—1,9)
7	N $\begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow C_2H_5 \end{matrix}$	52 (43—62)	35,3 (32,1—38,5)	31,3 (22,9—42,2)
8	—N(C ₆ H ₅) ₂	7,1 (6,1—7,7)	2,8 (2,4—3,2)	3,0 (2,6—3,4)
9	—N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂	1,1 (0,8—1,5)	1,1 (0,8—1,4)	2,8 (2,5—2,9)
10	N $\begin{matrix} \nearrow CH_2C_6H_5 \\ \searrow C_6H_5 \end{matrix}$	3,7 (3,2—4,3)	0,02 (0,01—0,04)	2,2 (1,9—2,4)
11	—N $\begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow C_6H_5 \end{matrix}$	14,4 (12,8—15,2)	1,8 (0,8—4,1)	7,3 (5,6—8,0)
12	—N $\begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_2C_6H_5 \end{matrix}$	10,4 (8,6—11,5)	5,4 (4,3—5,7)	6,4 (5,4—7,6)
13	N $\begin{matrix} \nearrow C_2H_5 \\ \searrow C_6H_5 \end{matrix}$	5,7 (4,0—6,5)	1,1 (0,6—1,9)	3,4 (3,0—3,7)
14	—N $\begin{matrix} \nearrow C_2H_5 \\ \searrow CH_2C_6H_5 \end{matrix}$	4,4 (3,8—5,1)	2,3 (2,0—2,7)	2,7 (2,3—3,1)
	Пиролаксон . . .	3,5 (3,2—3,7)	1,6 (1,4—1,7)	0,3 (0,2—0,35)

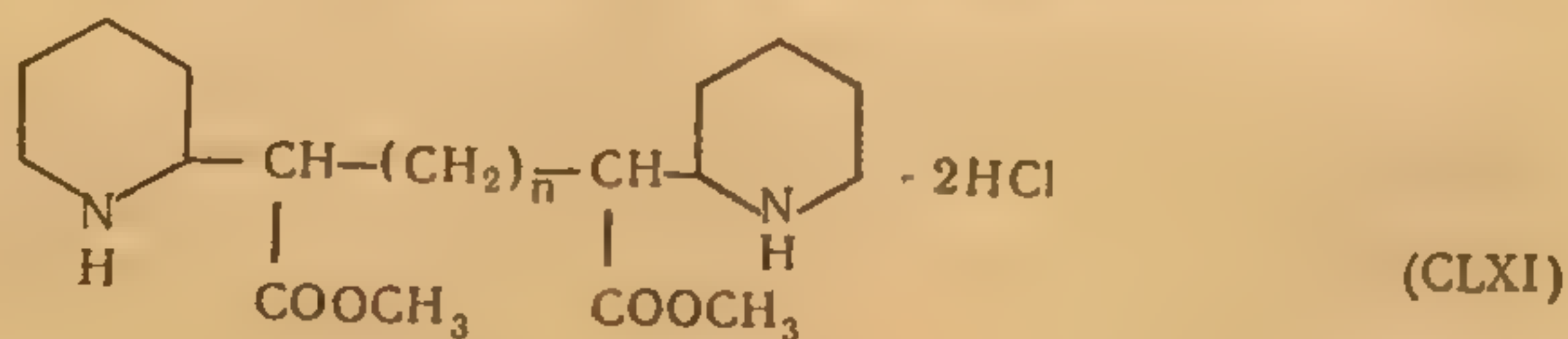
блокирующие свойства. В дальнейшем эти же авторы (Barzaghi, Mantegazza a. Riva, 1965) исследовали серию NN-дизамещенных гуанидинов CLX (табл. 64).



Этот ряд соединений обладает весьма выраженным, но непродолжительным мышечнорасслабляющим действием. В опытах на мышах было показано, что некоторые соединения (N-бензил-N-фенилгуанидин, NN-дифенилгуанидин, NN-дибутилгуанидин, NN-диизобутилгуанидин) более эффективны, чем пиrolаксон. По симптому склонения головы у кроликов испытанные вещества уступают пиrolаксону (наиболее активный NN-диизобутилгуанидин — в 5—6 раз).

У цыплят NN-диметилгуанидин и N-метил-N-фенилгуанидин вызывают спастический паралич, а N-бензил-N-метилгуанидин обладает смешанным типом действия. Остальные вещества приводят к развитию вялого паралича. Курареподобный эффект этих веществ у мышей, кроликов и кошек под влиянием антихолинэстеразных препаратов не уменьшается.

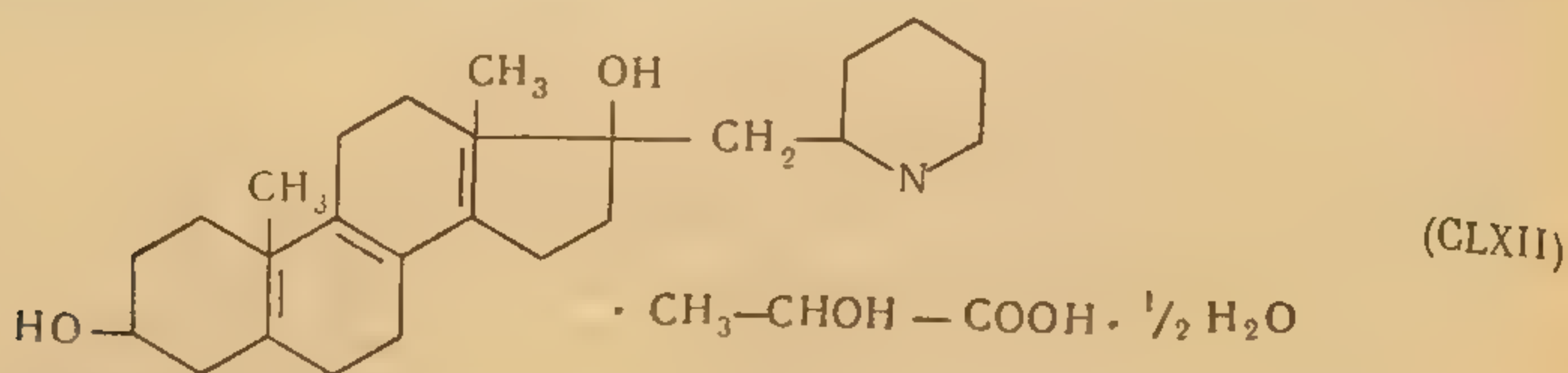
Jacob и соавторы (Jacob, Michaud et Funke, 1956) изучали курареподобную активность вторичных аминов с общей формулой CLXI.



где $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$

В опытах на различных животных было показано, что эти вещества обладают низкой активностью. Наиболее эффективное из них ($n=5$) блокировало передачу возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошки в дозе 4 мг/кг (нерв раздражали прямоугольными стимулами с частотой 6 стимулов в минуту и продолжительностью каждого — 0,5 мсек). Другие соединения оказывали эффект в дозе 14—16 мг/кг и выше. Расстояние между атомами азота в данном случае (при $n=5$) соответствует 9 атомам углерода и приближается к таковому у наиболее эффективных бис-четвертичных аммониевых соединений. Активность рассматриваемых веществ в определенной степени следует, по-видимому, связывать с их основностью и группировками, ее определяющими. Последнее должно обеспечивать их полную связь с рецепторами

Курареподобные свойства были обнаружены у лактата 17-(2-пиперидил-метил)-3В,17В-андростандиола (CLXII).



В дозе 0,5—2 мг/кг соединение CLXII повышает амплитуду одиночного и тетанического сокращения интактной диафрагмы кролика при раздражении п. phrenicus. При введении 10—15 мг/кг после начального облегчения наступает выраженное угнетение нервно-мышечной передачи (Loomis, 1963).

Третичные и вторичные амины, являющиеся аналогами многих активных курареподобных препаратов — декаметония, пиrolаксона, бензохинония и др. — характеризуются маловыраженными курареподобными свойствами. Это правило, справедливое для подавляющего большинства соединений, лишний раз подчеркивает важную роль ониевых группировок для курареподобной активности.

Вместе с тем, как уже было отмечено, среди третичных и вторичных аминов удалось обнаружить и весьма активные миорелаксанты. Дальнейшие поиски в этих рядах соединений представляют несомненный интерес. Такие препараты, эффективные при энтеральном введении, могут быть предназначены не только для анестезиологии, но также для лечения заболеваний центральной нервной системы, сопровождающихся гипертонусом или гиперкинезом скелетных мышц. Поэтому наряду с высокой активностью, избирательностью действия и большой продолжительностью эффекта они должны минимально угнетать дыхание. Кроме того, для таких миорелаксантов необходимо иметь достаточно эффективные и быстро действующие антагонисты.

Лог
ются са
химичес
вня вещ
строени
лярного
и т. д.

Во
из физи
вый ра
шечной
ческих

Экс
кирует
чаний д
показав
отмечен

1 С
Н. С. Бо
лов, 196

ГЛАВА ЧЕТВЕРТАЯ

О локализации и механизме действия курареподобных средств

Локализация и механизм действия курареподобных средств исследуются самыми разнообразными методами. Электрофизиологически, гистохимически и ауторадиографически анализируется локализация действия веществ. Изучаются свойства холинорецепторов и закономерности в строении курареподобных средств. Исследуются принципы межмолекулярного взаимодействия миорелаксантов с рецепторными образованиями и т. д.

Во многих случаях при трактовке полученных результатов исходят из физиологии и морфологии нервно-мышечных синапсов. Поэтому первый раздел посвящен краткой характеристике физиологии нервно-мышечной передачи и включает некоторые сведения о строении синаптических образований скелетных мышц.

Общая характеристика нервно-мышечной передачи¹

Экспериментами Claude Bernard было установлено, что кураре блокирует специальные образования, расположенные в месте контакта окончаний двигательного нерва с мышечным волокном. В дальнейшем было показано, что никотин стимулирует эти образования. Одновременно был отмечен антагонизм между никотином и кураре (Langley, 1907, 1908,

¹ См. также обзоры и монографии: Eccles, 1953, 1964; Fatt, 1954, 1959; И. С. Беритов, 1959; Д. С. Воронцов, 1961; Н. М. Шамарина, 1964; А. И. Шаповалов, 1966; Nastuk, 1966; Nachmansohn, 1966.

1914). На основании полученных данных было высказано предположение о существовании в мышце у нервного окончания «рецепторной субстанции», с которой взаимодействуют никотин и кураре, вступая между собой в конкурентные взаимоотношения.

В 1925 г. А. Ф. Самойлов, изучая скорость проведения возбуждения с нерва на мышцу, пришел к выводу, что нервно-мышечная передача осуществляется, «вероятно, посредством какого-то химического раздражения в месте перехода: нервные окончания выделяют вещество, раздражающее мышечное волокно»¹. Эта гипотеза была подтверждена работами Dale и

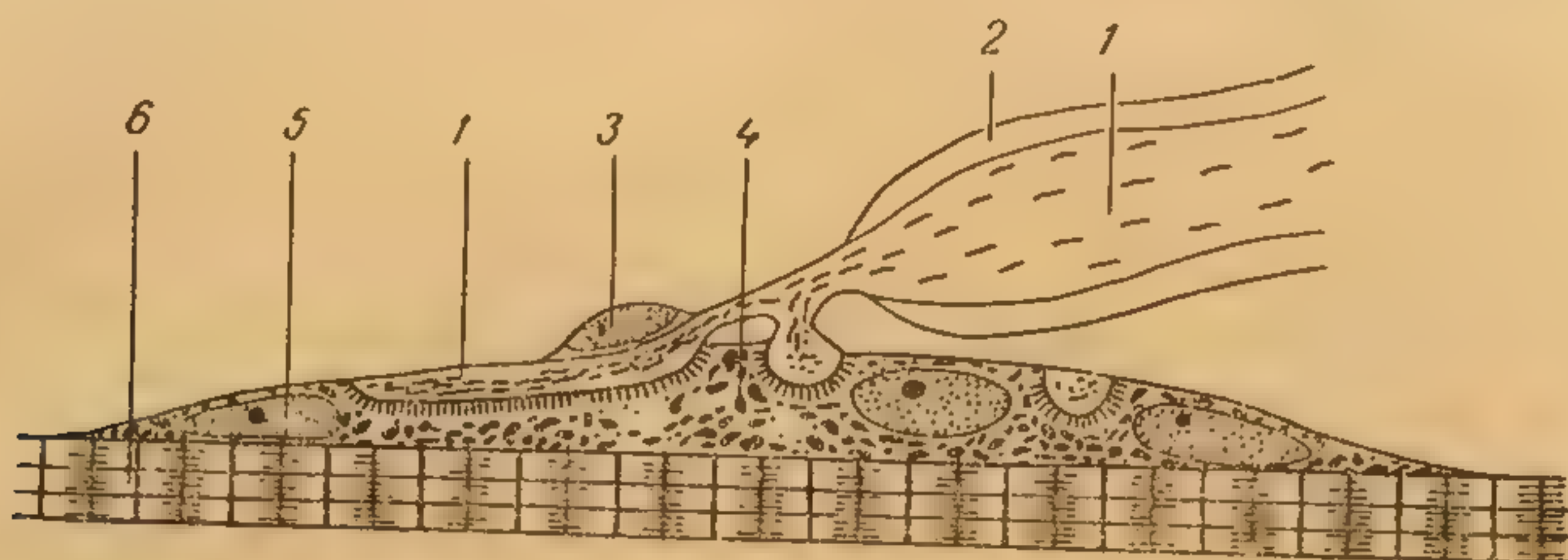


Рис. 13. Схематическое изображение концевой пластинки.

1 — аксоплазма с митохондриями; 2 — миелиновая оболочка; 3 — телоглия (концевые шванновские клетки); 4 — саркоплазма с митохондриями; 5 — мышечные ядра; 6 — миофибриллы.

соавторов (Dale, Feldberg a. Vogt, 1936), которыми было установлено, что при раздражении двигательного нерва выделяется ацетилхолин. В дальнейшем было показано, что при внутриартериальном введении ацетилхолина возникают мышечные сокращения (в том числе и в условиях денервации мышц). Этот эффект устраняется кураре и усиливается физостигмином. На основании этих данных была сформулирована химическая теория нервно-мышечной передачи, получившая в настоящее время всеобщее признание.

За последнее время благодаря развитию микрофизиологических исследований и использованию электронной микроскопии удалось получить целый ряд новых данных, касающихся физиологии и морфологии нервно-мышечных синапсов.

Прежде всего о строении концевой пластинки скелетных мышц. Известно, что мышечные волокна млекопитающих иннервируются двигательными волокнами большого диаметра. Нервные волокна, разветвляясь,

¹ А. Ф. Самойлов. Избранные статьи и речи. М.—Л., 1946, стр. 191.

участвуют в иннервации многих миофибрилл. На каждом мышечном волокне имеется несколько нервных окончаний, образующихся в результате ветвления одного аксона или относящихся к различным двигательным волокнам.

На основании данных световой и электронной микроскопии строение нервно-мышечных синапсов схематически может быть представлено следующим образом (Robertson, 1956; Couteaux, 1958, 1960; рис. 13, 14).

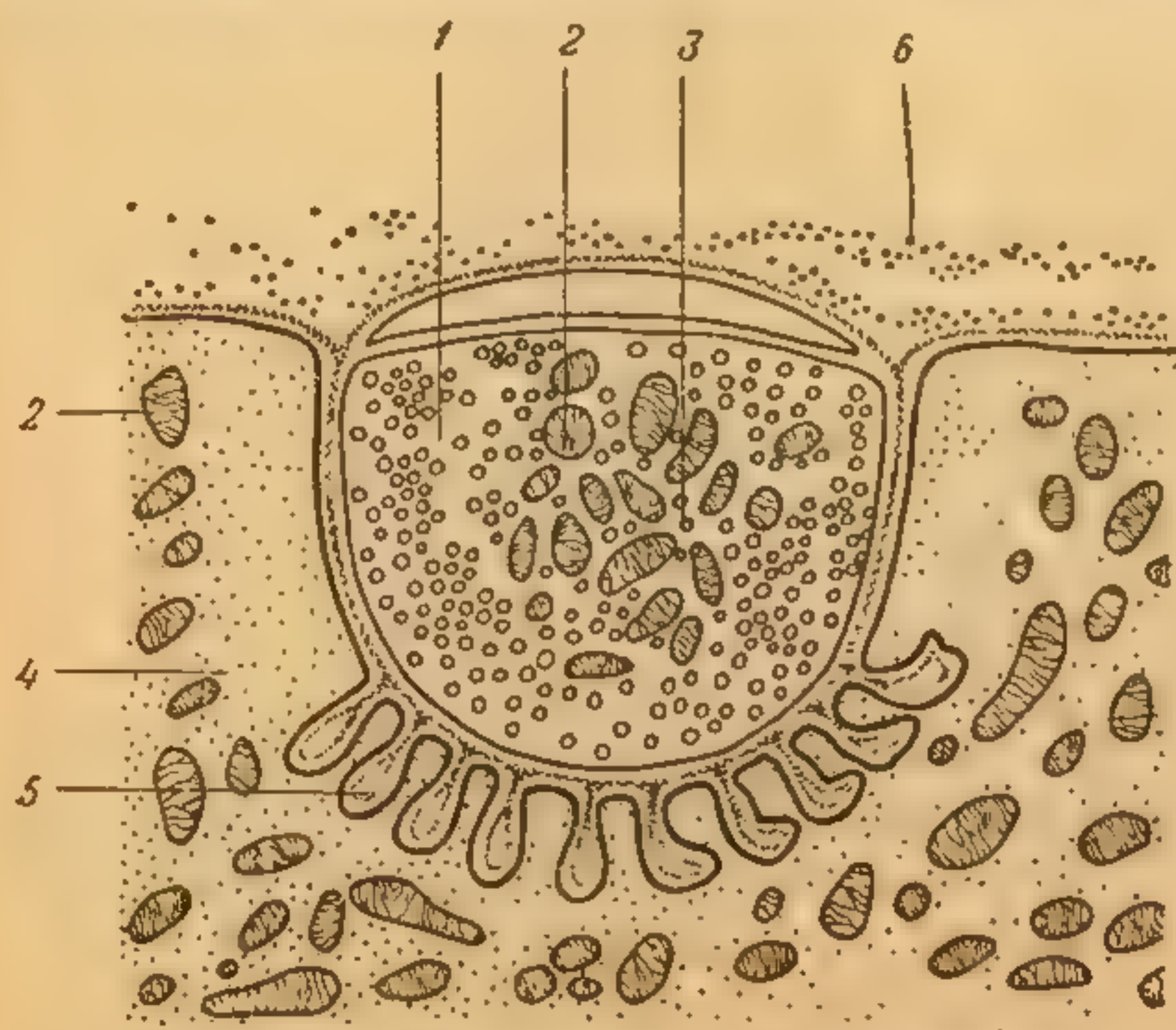


Рис. 14. Схематическое изображение структур, участвующих в образовании нервно-мышечного синапса (поперечный срез).

1 — аксоплазма; 2 — митохондрия; 3 — синаптический пузырек; 4 — саркоплазма; 5 — синаптическая складка; 6 — коллагеновые волокна.

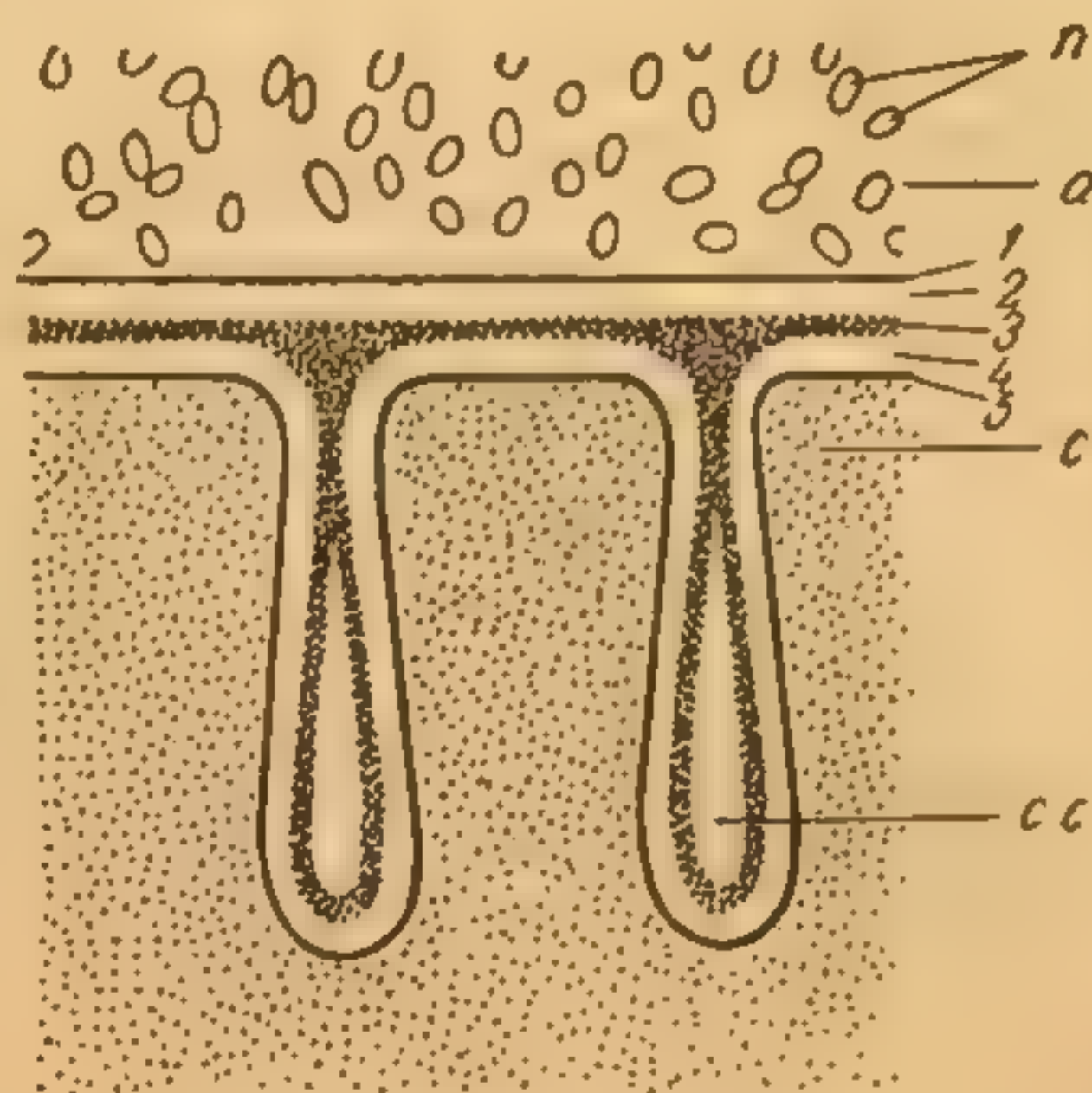


Рис. 15. Схема взаимоотношения пре- и постсинаптических мембран (1—5).

а — аксоплазма; с — саркоплазма; п — синаптические пузырьки; с. с. — синаптическая складка.

Подходя к мышце, нервное волокно утрачивает миелиновую оболочку и образует нервное окончание, содержащее в аксоплазме митохондрии и синаптические пузырьки (диаметром 300—500 Å). Считается, что в синаптических пузырьках депонируется ацетилхолин в неактивной форме. На наружной поверхности концевых структур имеется телоглия (концевые шванновские клетки). Нервное окончание погружено в саркоплазму, но последняя не контактирует с аксоплазмой. Они отделены друг от друга комплексом синаптических мембран — синаптолеммой (рис. 14 и 15).

Аксоплазма ограничивается плотной мембраной (около 100 Å) — аксолеммой (рис. 15, 1), к которой прилежит светлый слой (2). Саркоплазма также ограничена компактной мембраной толщиной 100 Å — сарко-

леммой (5). Рядом с ней лежит светлый слой (4), имеющий, очевидно, отношение к мембранам саркоплазмы.

Пространство между аксолеммой и сарколеммой представляет собой синаптическую щель (500—700 Å), заполненную, по-видимому, жидкостью с консистенцией жидкого геля. В центральной части синаптической щели имеется плотный слой (3), происхождение и значение которого остаются невыясненными.

Субневральные мембраны образуют складки (рис. 16), значительно увеличивая тем самым поверхность субсинаптической мембраны. Надо полагать, что последнее имеет существенное значение для осуществления нервно-мышечной передачи. Саркоплазма, участвующая в образовании нервно-мышечного синапса, очень богата митохондриями и ядрами, что, по-видимому, свидетельствует об интенсивности протекающих в ней обменных процессов.

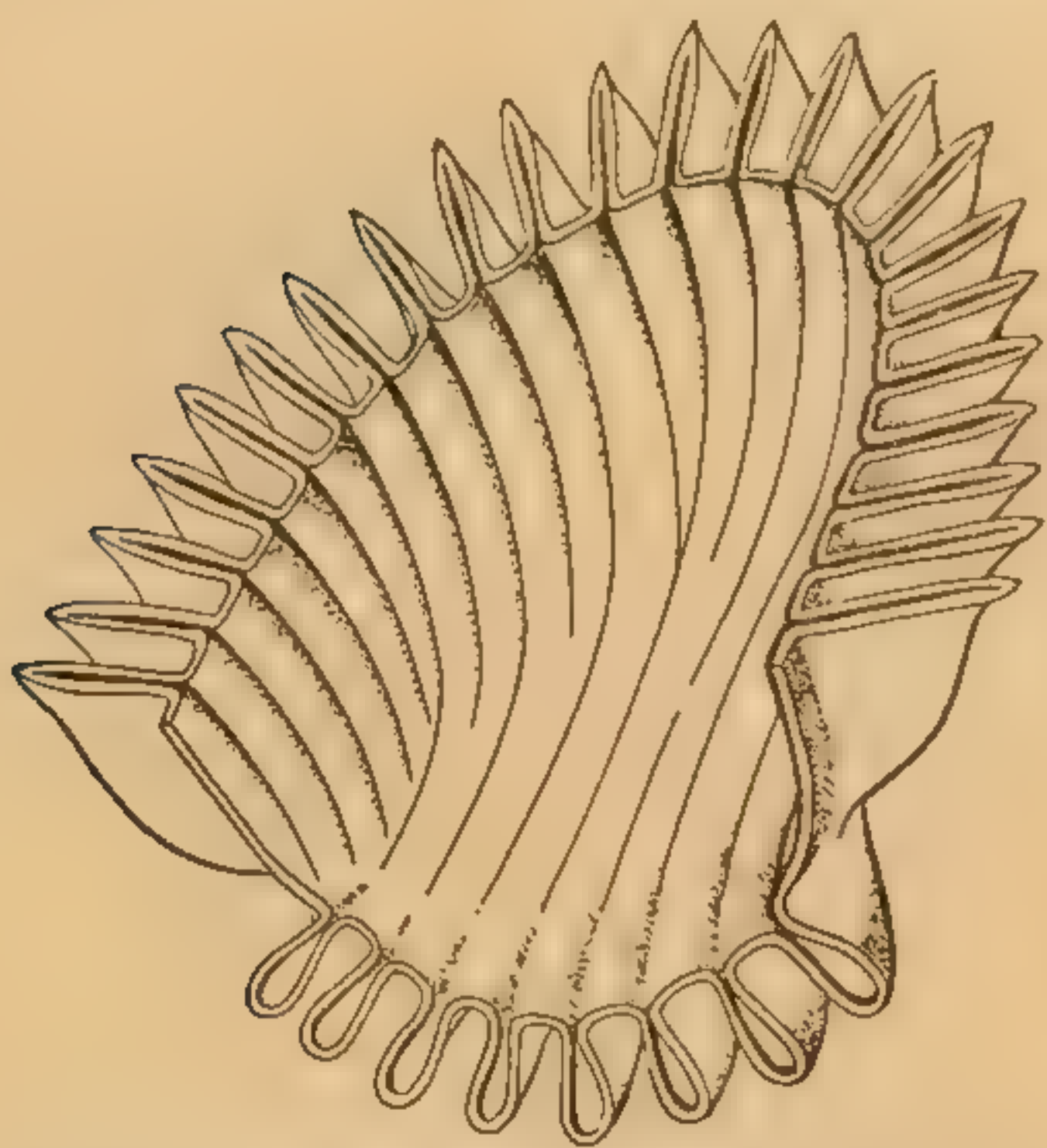


Рис. 16. Субневральная структура с синаптическими складками (схема, составленная на основании данных световой и электронной микроскопии).

Нервно-мышечная передача включает следующие этапы. Под влиянием нервного импульса, приходящего к нервному окончанию, синаптические пузырьки подходят к деполяризованной пресинаптической мембране и освобождают ацетилхолин. Одиночный нервный импульс приводит к освобождению одним нервным окончанием 10^{-17} молей ацетилхолина (Straughan, 1930). Активный ацетилхолин диффундирует в синаптическую щель и вступает во взаимодействие с холинорецепто-холина ограничивается наружной поверхностью субсинаптической мембраны концевой пластинки (А. Г. Гинецинский и Н. М. Шамарина, 1942; Castillo a. Katz, 1955, 1957; Miledi, 1960; Katz a. Miledi, 1961). Остальная поверхность мышцы в обычных условиях практически нечувствительна к ацетилхолину. Так, например, на расстоянии 1,1 мм от центра концевой пластинки чувствительность к ацетилхолину уменьшается в 10 000 раз (Miledi, 1960). Введение ацетилхолина внутрь мышечного волокна никаким эффектом не сопровождается (Castillo a. Katz, 1955). Следует отметить, что электрически концевая пластинка невозбудима (Werman, 1963).

Вступая во взаимодействие с холинорецептивными структурами, ацетилхолин вызывает деполяризацию субсинаптической мембраны. Проницаемость мембраны при этом увеличивается, что сопровождается изменением ионного градиента. Ионы натрия начинают диффундировать внутрь мышечного волокна, а ионы калия из миофибрилл в экстрацеллюлярное пространство. Если исходить из представлений о белковой природе холинорецепторов концевой пластинки (Nachmansohn, 1959; 1966), увеличение проницаемости субсинаптической мембраны, возникающее

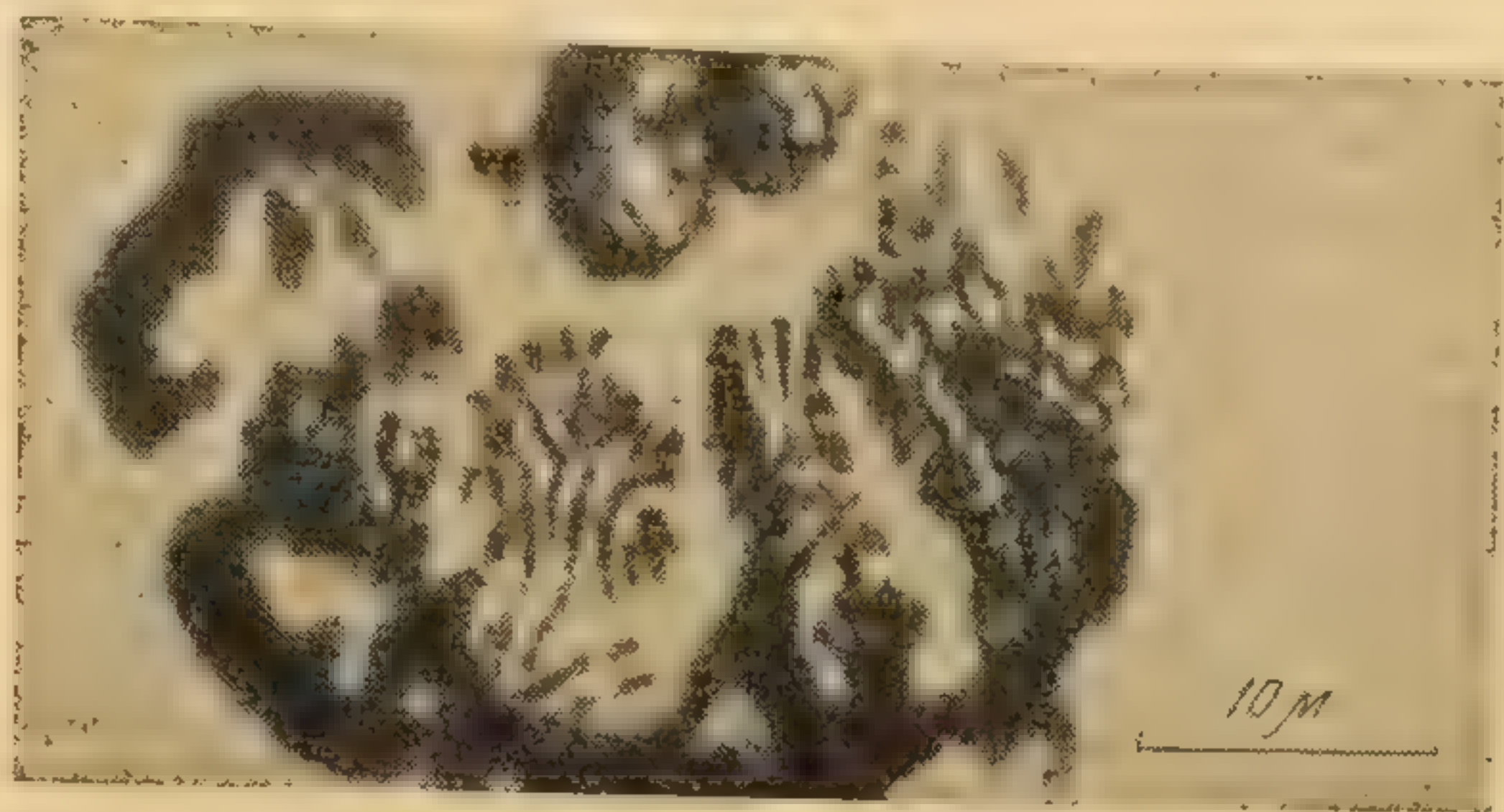


Рис. 17. Холинэстераза в концевой пластинке мышцы гортани человека. В фокусе — более глубокая часть субневральной структуры.

под влиянием ацетилхолина, может быть истолковано как результат изменения конформации белковых структур. Первоначально изменение в распределении ионов приводит к появлению локальной деполяризации, которая регистрируется в виде синаптического потенциала или потенциала концевой пластинки (см. рис. 20).

Как только синаптический потенциал достигнет определенной величины (10—40 мв), возникает мышечный потенциал. Местное возбуждение переходит в распространяющееся.

Ацетилхолин, диффундирующий с рецепторных образований, очень быстро разрушается ацетилхолинэстеразой, содержание которой в субсинаптической мембране относительно велико. Так, по данным Nachmansohn (1945), в одной концевой пластинке портняжной мышцы лягушки содержится такое количество холинэстеразы, которое способно гидролизовать $1,6 \cdot 10^9$ молекул ацетилхолина в одну миллисекунду. Если учесть, что при прохождении нервного импульса у одной концевой пластинки выделяется примерно $1 \cdot 10^6$ молекул ацетилхолина (Acheson, 1948; Krnjevic

а. Mitchell, 1960), указанные количества холинэстеразы более чем достаточны. Локализуется ацетилхолинэстераза (так же, как и холинорецепторы), по-видимому, в основном в синаптических складках субсинаптической мембраны (рис. 17). Продукты распада ацетилхолина — холин и уксусная кислота — используются в его ресинтезе, который осуществляется с помощью холинацетилазной системы в пресинаптических окончаниях.

Следует отметить, что ацетилхолин выделяется не только в ответ на эфферентную импульсацию, но и при ее отсутствии. Спонтанное освобождение пресинаптическими окончаниями квантов ацетилхолина вызывает появление низковольтных (порядка 0,5 мВ) асинхронных синаптических потенциалов, называемых миниатюрными потенциалами концевой пластинки (рис. 18). Отмечено, что d-тубокурарин-хлорид уменьшает, а про-

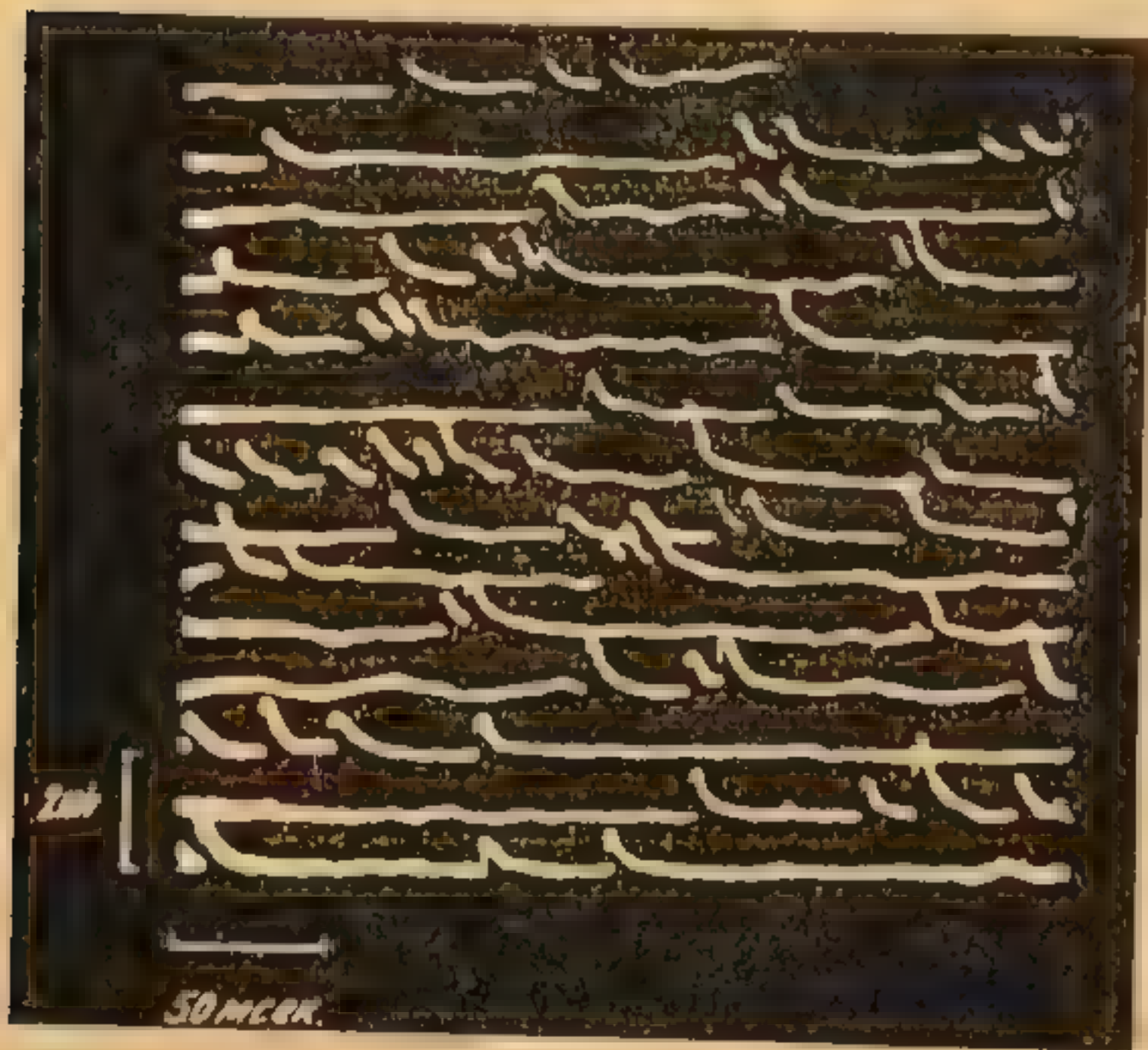


Рис. 18. Миниатюрные синаптические потенциалы. Микроэлектродное отведение потенциалов от области концевой пластинки мышцы лягушки (по Fatt и Katz, 1950).

зерин увеличивает продолжительность и частоту миниатюрных потенциалов. Значительное влияние на освобождение квантов ацетилхолина оказывают ионы. Так, повышение экстрацеллюлярного Mg или снижение Ca уменьшает освобождение ацетилхолина. При увеличении ионов Ca в экстрацеллюлярной жидкости частота миниатюрных потенциалов возрастает.

Исходя из механизма нервно-мышечной передачи, нетрудно представить основные возможности регуляции этого процесса. Они сводятся к трем основным путям: а) изменению синтеза и выделения ацетилхолина из пресинаптических окончаний, б) воздействию на возбудимость холинорецептивных структур субсинаптической мембраны и в) угнетению активности ацетилхо-

линэстеразы. Применительно к миорелаксантам периферического действия наибольший интерес представляет второй путь, связанный с блокированием холинорецептивных структур. По такому принципу действуют все известные курареподобные средства. Вместе с тем существует возможность нарушения нервно-мышечной передачи и на уровне пресинаптических окончаний (например, при применении гемихолина, новокаина, ботулинового токсина, ионов магния, а также при недостатке ионов кальция).

О локализации действия курареподобных средств

Первые исследования, позволившие установить локализацию действия кураре, относятся к середине прошлого века (Bernard et Pelouze, 1850; С. В. Пеликан, 1856, 1857; Kölliker, 1856a, b; Bernard, 1856, 1857; см. также С. В. Пеликан и А. Кёлликер, 1859).

Основные эксперименты Claude Bernard сводились к следующему. У лягушек с разрушенным спинным мозгом на одной из задних конечностей перевязывали сосуды и окружающие их ткани, за исключением седалищного нерва (рис. 19, а). Таким путем полностью исключалось попадание вещества с кровью к мышцам соответствующей конечности. Вместе с тем иннервация мышц сохранялась. Кураре имплантировался под кожу спины. Через определенный промежуток времени определяли реакцию мышц на электрическое раздражение седалищного нерва. Оказалось, что на конечности с сохраненным кровоснабжением мышцы не сокращаются. Вместе с тем на противоположной конечности с предварительно перевязанными сосудами никаких изменений отмечено не было. Эти данные с очевидностью свидетельствовали о периферическом действии кураре. Дальнейший анализ производили на изолированном нервно-мышечном препарате лягушки (рис. 19, б). При этом было установлено, что помещение нерва в раствор кураре не приводит к каким-либо нарушениям. Раздражение нерва по-прежнему сопровождалось мышечными сокращениями. Однако, если в растворе кураре находилась мышца, она утрачивала способность реагировать на раздражение нерва. При прямой стимуляции кураризированная мышца отвечала сокращением. Этими экспериментами было показано, что кураре не оказывает прямого действия на нерв и на мышцу. На основании полученных данных Claude Bernard пришел к выводу, что причина мышечнорасслабляющего эффекта кураре связана с его блокирующим влиянием на мионевральное соединение. В последующем справедливость этого положения была подтверждена в многочисленных работах с использованием разнообразных методов исследования.

Особенно показательны в этом отношении эксперименты с микро-электродным отведением потенциалов от области концевой пластинки. Установлено, что после введения возрастающих доз кураре прежде всего исчезают потенциалы действия мышцы. Потенциалы концевой пластинки при раздражении двигательного нерва одиночными стимулами сохраняются, но уменьшаются по величине (рис. 20; Kuffler, 1942; Fatt and Katz, 1951). Мышца при этом не сокращается. Если в этих условиях ре-



Рис. 19. Схемы экспериментов по изучению локализации действия кураре на лягушках

а — опыт с перевязкой сосудов, кровоснабжающих одну из конечностей; к — место имплантации кураре; н — интактный седалищный нерв; б — изолированный препарат «седалищный нерв — икроножная мышца» лягушки; н — нерв; м — мышца. В сосудах (с) находится раствор кураре.

гистрировать потенциалы двигательного нерва, то после введения d-тубокурарин-хлорида никаких изменений в их амплитуде и конфигурации не происходит. Следовательно, действие d-тубокурарин-хлорида действительно локализуется в области мионевральных синапсов.

d-Тубокурарин-хлорид, даже если он быстро вводится микропипеткой в область концевой пластинки, никакой регистрируемой электрической активности не вызывает (Kuffler, 1945; Fatt a. Katz, 1951; Castillo a. Katz, 1957).

Нарушение первично-мышечной передачи под влиянием d-тубокурарин-хлорида связано с тем, что он повышает порог чувствительности рецептивных образований субсинаптической мембраны к ацетилхолину, препятствуя тем самым генерации «спайка» и последующему распространению возбуждения по мышечному волокну. То, что действие d-тубокурарин-хлорида происходит в области концевой пластинки, подтверждается следующими данными.

Рядом авторов было показано, что в мышечном волокне наибольшей чувствительностью к ацетилхолину обладает наружная поверхность концевой пластинки (Castillo a. Katz, 1955, 1957; Werman, 1960). Если на нее нанести d-тубокурарин-хлорид, то последующая микроапликация ацетилхолина в ту же область не сопровождается возникновением мышечного потенциала (Castillo a. Katz, 1957). Все это свидетельствует о том, что d-тубокурарин-хлорид угнетает рецепторы концевой пластинки, чувствительные к ацетилхолину.

Продукция ацетилхолина при редких ритмах раздражения двигательного нерва под влиянием d-тубокурарин-хлорида не изменяется (Dale, Feldberg a. Vogt, 1936). При низкой температуре и при высоких ритмах раздражения d-тубокурарин-хлорид может несколько понижать выделение ацетилхолина (Beani, Bianchi a. Ledda, 1964). Однако этот эффект d-тубокурарин-хлорида не может иметь решаю-

щего значения для его блокирующего действия на нервно-мышечную передачу.

Из сопоставления приведенных данных следует, что миорелаксация, наблюдаемая при введении d-тубокурарин-хлорида, связана с его угнетающим влиянием на концевые пластинки скелетных мышц. На фоне действия d-тубокурарин-хлорида ацетилхолин, выделяемый пресинаптическими окончаниями при поступлении к ним первых импульсов, не вызывает сокращения мышцы. Это связано с тем, что холинорецептивные структуры субсинаптической мембраны блокированы d-тубокурарин-хлоридом. Возникает только локальное возбуждение в области концевой пластинки, регистрируемое в виде синаптического потенциала, который, однако, не достигает необходимой величины и не сопровождается генерацией потенциала действия.

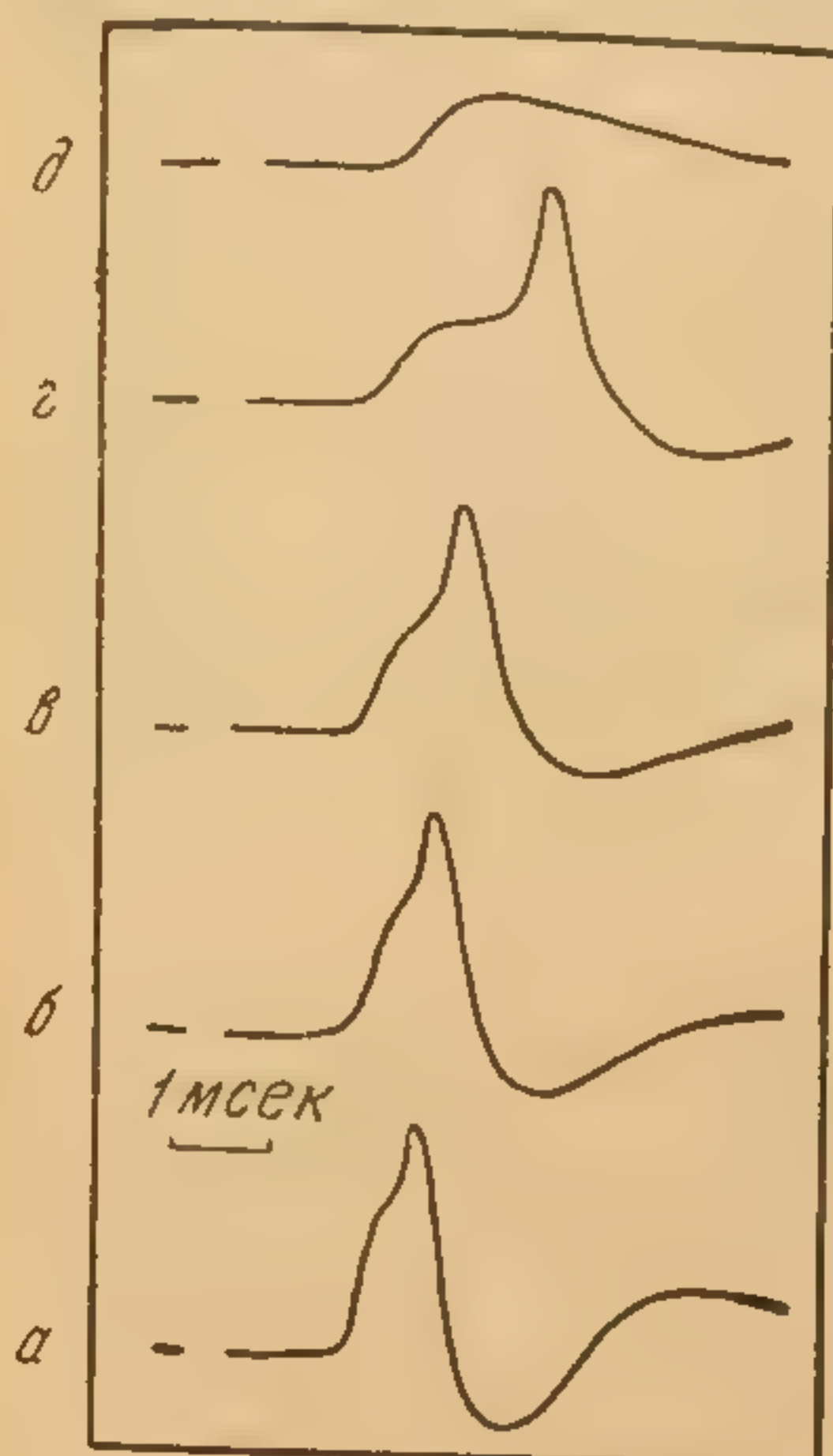


Рис. 20. Потенциалы из области концевой пластинки одиночного мышечного волокна (изолированный препарат лягушки). Нерв раздражали одиночными стимулами. Потенциалы отводили внеклеточными микроэлектродами.

а — синаптический потенциал, переходящий в потенциал действия (до применения вещества); б — д — постепенное увеличение концентрации кураре; е — наступление полного блока нервно-мышечной передачи.

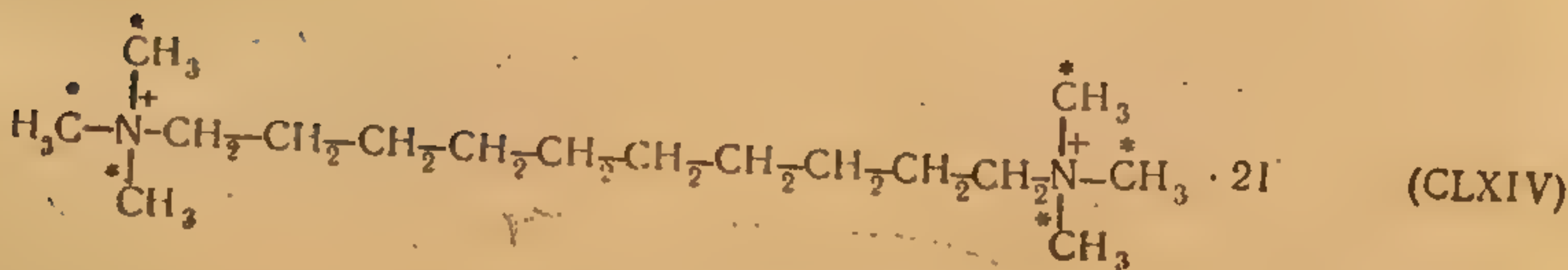
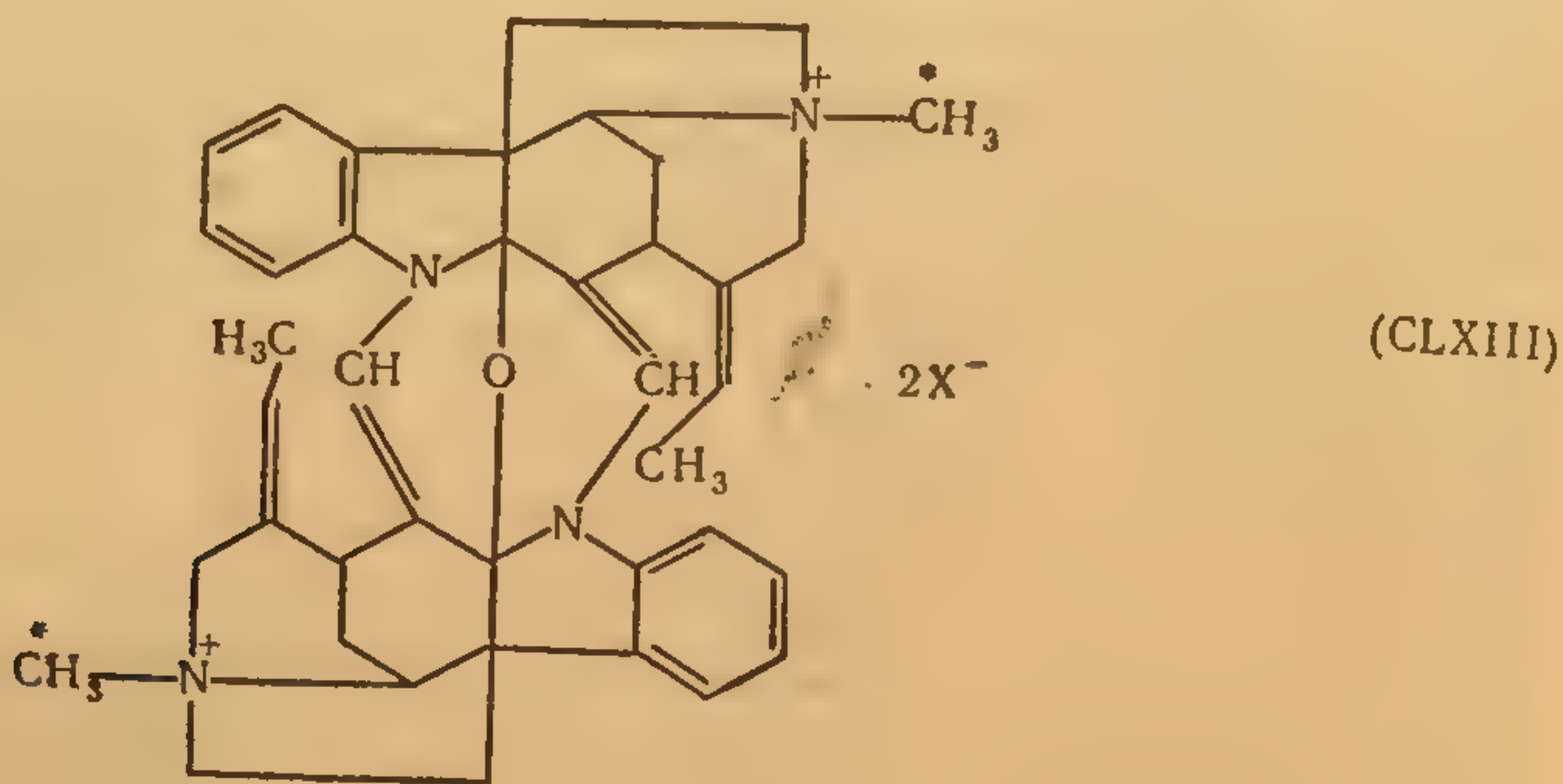
вия мышцы. Возникает нервно-мышечный блок, являющийся причиной мышечной релаксации, вызываемой d-тубокурарин-хлоридом и другими курареподобными средствами.

Большой интерес представляют работы Waser и соавторов с мечеными атомами (Waser a. Luthi, 1956, 1957; Waser, Luthi u. Huber, 1956; Waser, 1958, 1959, 1962). В этих исследованиях были использованы C^{14} -курарин I (CLXIII) и C^{14} -декаметоний (CLXIV). Радиоактивные атомы углерода в этих веществах отмечены звездочками.

Основные эксперименты были выполнены на мышах. Испытуемые вещества вводили внутривенно в минимальных смертельных дозах. После гибели мышей от асфиксии у них вырезали диафрагму. Ауторадиографически определяли локализацию миорелаксантов. Кроме того, гистохимически в тех же препаратах исследовали распределение холинэстеразы. Как известно, холинэстераза содержится в особенно больших количествах в концевых пластинках. Полученные данные свидетельствуют о том, что С-курарин I избирательно фиксируется в тех же местах,

что и холинэстераза, т. е. в концевых пластинках. Последние располагаются вокруг сухожильного центра в виде довольно узкой полосы. По данным Waser, на одной концевой пластинке фиксируется $2,8 \cdot 10^6$ молекул С-курарина I.

Если учесть, что для деполяризации одной концевой пластинки необходимо $5-7 \cdot 10^6$ молекул ацетилхолина, можно говорить об условиях, благоприятных для конкурентного антагонизма С-курарина I с ацетилхолином.



Радиоактивный декаметоний также фиксируется концевыми пластинками (рис. 21). Однако распределяется декаметоний более диффузно, чем С-курарин I. Об этом свидетельствуют менее четко очерченные границы затемненной части диафрагмы. Кроме того, отмечено, что при внутривенном введении минимальной смертельной дозы декаметония (1 мг/г) одна концевая пластинка фиксирует $7 \cdot 10^7$ молекул миорелаксанта. Это примерно в 25 раз больше, чем С-курарина I. К этому следует добавить, что в мышечном волокне, прилежащем к концевой пластинке, обнаруживается еще большее (в 3—5 раз) количество декаметония. При повышении дозы декаметония содержание его в мышце увеличивается. Этого не было отмечено для С-курарина I, введение которого в апноэтической дозе ($0,11 \text{ мг/г}$) вызывало полное насыщение концевых пластинок. Повышение

количества вводимого С-курарина I не сопровождалось его дальнейшим накоплением в концевых пластинках. На основании этих данных Waser пришел к выводу, что распределение С-курарина I и декаметония в области концевых пластинок неодинаково. Он высказал предположение, что С-курарин I фиксируется на поверхности субневральной мембраны, тогда как декаметоний способен в какой-то части проникать через нее.

Возможность пенетрации деполяризующих средств через субсинаптическую мембрану обсуждается также в работах Taylor и соавторов. Они обращают внимание на то, что скорость «насыщения» холинорецепторов мышц *in vitro* при применении d-тубокурарин-хлорида выше, чем для деполяризующих веществ. Деполяризующие средства (декаметоний, карбахолин и ацетилхолин на фоне прозерина) *in vitro* действуют двухфазно. Первая фаза (деполяризация) характеризуется быстро наступающим и кратковременным блоком нервно-мышечной передачи, а также

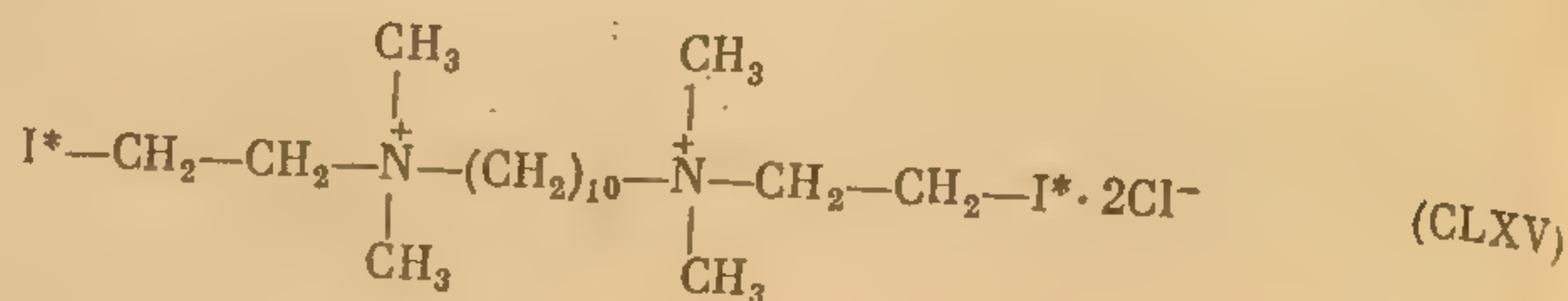
снижением прямой возбудимости мышц. Вторая фаза во многих отношениях напоминает действие d-тубокурарин-хлорида (отмечается антагонистический эффект при применении прозерина, понов калия и понижении температуры на 10°; Jenden, Kamijo a. Taylor, 1951, 1954; Zaimis, 1953). Прямая возбудимость мышцы при этом не изменяется. В опытах на изолированной *m. lumbricalis* кролика было показано, что скорость развития стойкого блока под влиянием декаметония примерно в 5—10 раз меньше, чем для d-тубокурарин-хлорида. Вместе с тем, если учитывать величину молекул, то скорость диффузии d-тубокурарин-хлорида должна быть ниже, чем у декаметония.

Отмеченное несоответствие и послужило поводом для предположения о неодинаковых точках приложения действия этих двух миорелаксантов (Jenden, Kamijo a. Taylor, 1951, 1954). В дальнейшем для изучения специфики действия веществ было использовано радиоактивное соединение типа декаметония, содержащее J^{131} и названное йодохолини-



Рис. 21. Диафрагма мышцы.
А — гистоавтордиограмма при введении C^{14} -декаметония; Б — локализация холинэстеразы (по Koelle).

ем (CLXV; звездочками отмечены радиоактивные атомы йода; Creese, Taylor a. Tilton, 1957, 1959, 1963; Creese, Scholes, Tilton a. Taylor, 1961; Taylor, 1962).



Йодохолинний действует аналогично декаметонию, но еще более медленно. В опытах на изолированной диафрагме морской свинки было показано, что йодохолинний в очень большом количестве поглощается из питательной жидкости. Так, при содержании в оксигенированном растворе Кребса 3 мкг/мл йодохолинния содержание его в мышце через 12 часов достигает 14 мкг/кг. Интересно, что добавление в раствор d-тубокурарин-хлорида резко снижало поглощение йодохолинния. Так, например, при концентрации d-тубокурарин-хлорида в питательной жидкости 5 мкг/мл поглощение йодохолинния уменьшалось более чем наполовину. Отмеченный антагонизм был специфичен для произвольных мышц и не наблюдался в экспериментах на гладких мышцах мочевого пузыря и сухожилиях. Примечательно, что ионы калия заметно уменьшали антагонистический эффект d-тубокурарин-хлорида.

Полученные данные авторы трактуют как одно из подтверждений возможности пенетрации деполяризующих веществ в мышечное волокно (медленное развитие эффекта, антагонизм с d-тубокурарин-хлоридом, тахифилаксия). В качестве дополнительного аргумента приводятся цифры, характеризующие энергию активации для диффузии йодохолинния (той части, в отношении которой d-тубокурарин-хлорид является антагонистом). Она соответствует 21 000 кал/моль, в то время как диффузия кураре требует 5000 кал/моль (Holmes, Jenden a. Taylor, 1951). Высокая энергия активации для йодохолинния, по-видимому, говорит о том, что йодохолинний проникает через мембрану. Что касается d-тубокурарин-хлорида, то он, по-видимому, фиксируется только на наружной поверхности мембраны.

Таким образом, основная направленность действия курареподобных средств различного химического строения одинакова: они снижают возбудимость холинорецептивных структур концевой пластинки к ацетилхолину, нарушая тем самым перво-мышечную передачу. Однако фиксация веществ на субсинаптической мембране, по-видимому, имеет свои характерные особенности для недеполяризующих и деполяризующих средств.

Вместе с тем в ряде исследований высказывается предположение о наличии пресинаптического компонента в действии курареподобных средств. Так, Naess с соавторами (Naess, 1952 a, b; 1953; Lilleheil a. Naess, 1961) при регистрации потенциалов концевой пластинки на изолированном френико-диафрагмальном препарате крысы было показано, что в условиях ритмической стимуляции диафрагмального нерва (50 стимулов в секунду) d-тубокурарин-хлорид не только блокирует первонаптических потенциалов. Наступает пессимальное торможение, которое усиливается по мере углубления кураризации.

На основании этих данных был сделан вывод о пресинаптическом действии d-тубокурарин-хлорида, которое проявляется на фоне тетанического раздражения.

Thesleff и Quastel (1965) считают, что данные Lilleheil и Naess (1961) не могут быть приняты в качестве аргумента пресинаптического действия d-тубокурарин-хлорида, так как аналогичная картина снижения потенциалов концевой пластинки при ритмическом раздражении может наблюдаться и без применения d-тубокурарин-хлорида. Действительно, по данным ряда авторов, пессимальное торможение при высоких ритмах раздражения развивается в безмиелиновых окончаниях двигательных волокон. Однако П. Г. Костюк (1956) отметил быстрое исчезновение потенциалов концевой пластинки только при частоте раздражения 200 стимулов в секунду и выше. Думать об истощении запасов медиатора в данном случае не приходится, так как исчезновение синаптических потенциалов наступает вскоре после начала раздражения. Кроме того, при смене пессимальной частоты на оптимальную локальные потенциалы концевой пластинки восстанавливаются через 1—3 стимула. Н. М. Шамарина (1964) также отмечает, что при 180—200 стимулов в секунду или длительном раздражении в редком ритме блокирование передачи может развиваться в пресинаптических структурах.

Straughan (1960), изучавший освобождение ацетилхолина на френико-диафрагмальном препарате крысы и морской свинки, пришел к выводу, что во время ритмического раздражения, даже если наступил первонаптический блок, истощения депо ацетилхолина в пресинаптических окончаниях не наступает. Однако Beani и соавторы (Beani, Bianchi a. Ledda, 1964) обнаружили некоторое снижение выделения ацетилхолина при высоких ритмах раздражения (а также при низкой температуре).

По данным Hutter (1952b), чувствительность концевой пластинки к ацетилхолину на фоне пессимального торможения не изменяется. Аналогичные данные получили Otsuka и соавторы (Otsuka, Endo, 1960; Otsuka, Endo, Nonomura, 1962). Они показали, что при ритмическом раздражении двигательного нерва с частотой 50 стимулов в секунду синаптические потенциалы прогрессивно снижаются. При этом ответ на ацетилхолин, вво-

димый методом электрофореза в область концевой пластинки через 0,9 секунды после тетанического раздражения, не изменяется. Вместе с тем амплитуда синаптического потенциала, вызываемого через такой же интервал времени раздражением седалищного нерва одиночным стимулом, существенно уменьшается. На основании этих данных был сделан вывод о пресинаптическом происхождении пессимального торможения, причиной которого, по мнению авторов, является истощение запасов ацетилхолина.

Возможность пресинаптического действия d-тубокурарин-хлорида была отмечена и в ряде других исследований. Так, Masland и Wington (1940) показали, что прозерин вызывает антидромные разряды в двигательных волокнах, которые устраняются d-тубокурарин-хлоридом. Buchthal с Lindhard (1942) и Engbaek (1948) на ящерицах наблюдали, что под влиянием d-тубокурарин-хлорида сначала нарушается нервно-мышечная передача при электрической стимуляции нерва, а затем снижается чувствительность концевых пластинок к ацетилхолину.

Заслуживают также внимания данные Riker и соавторов (Riker, Roberts, Standaert a. Fujimori, 1957; Riker, Werner, Roberts a. Kuperman, 1959a, b; Riker, 1960; Riker, Standaert, 1963). Ими было показано пресинаптическое действие ряда фенольных четвертичных аммониевых соединений и особенно 3-оксифенил-триэтиламмония (3-ОН РТЕА), проявлявшееся возникновением антидромных потенциалов. Этот эффект устранялся применением небольших доз d-тубокурарин-хлорида. Кроме того, возникающие в п. soleus при электрическом раздражении посттетанические разряды, имеющие, по мнению Riker, пресинаптическое происхождение, также подавляются d-тубокурарин-хлоридом. Аналогичный результат отмечен в работе Standaert (1964), который показал, что антидромные посттетанические разряды в п. soleus устраняются d-тубокурарин-хлоридом в очень малых дозах (10 мг/кг). В этом исследовании раздражающие электроды помещались на двигательные волокна п. soleus в области вхождения их в мышцу. Регистрация потенциалов осуществлялась от волокон соответствующих вентральных корешков спинного мозга.

Наличие пресинаптического компонента отмечено и для деполяризующих средств. Так, на нервно-мышечном препарате крысы *in vivo* Roberts и Thesleff (1965) показали, что при ритмическом раздражении двигательного нерва (20—100 стимулов в секунду) под влиянием декаметония наблюдается уменьшение и трансформация потенциалов концевой пластинки вплоть до их полного исчезновения.

Влияние на пресинаптические окончания двигательных волокон было обнаружено и для дитилина. Последний в дозах, меньших, чем те, которые необходимы для блока нервно-мышечной передачи, уменьшает посттетанические разряды в п. soleus, способствует появлению в нерве потенциалов, независимых от электрического раздражения, а также вызывает

возникновение ритмических разрядов в нерве в ответ на одиночный стимул (Standart a. Adams, 1965). Во всех указанных вариантах экспериментально регистрировались антидромные разряды в волокнах п. soleus или вентральных корешков спинного мозга у наркотизированных кошек.

Возможность пресинаптического действия деполаризующих веществ при их длительной инфузии отмечается также в уже упоминавшейся работе Bowman и Hemsworth (1965).

Таким образом, накапливается все больше данных, свидетельствующих о наличии пресинаптического компонента в действии миорелаксантов. Совершенно очевидно, что основным в действии курареподобных средств является их угнетающее влияние на холинорецептивные структуры концевой пластинки. Влияние на пресинаптические волокна, по-видимому, лишь дополняет этот эффект.

Однако удельный вес пресинаптического компонента в мышечнорасслабляющем действии курареподобных средств не совсем ясен и требует дополнительных уточнений.

Об основных механизмах блокирующего действия курареподобных средств на нервно-мышечные синапсы

Механизм нарушения нервно-мышечной передачи под влиянием курареподобных средств исследуют разнообразными путями. Так, например, для этих целей широко используют электрофизиологические методы. Кроме того, большой интерес представляет изучение характера межмолекулярного взаимодействия веществ с рецепторами. Об этом можно в определенной степени судить по характеру кривых зависимости между концентрацией веществ и эффектом. Весьма перспективны биохимические и гистохимические исследования. Определенный результат дает также выяснение взаимодействия курареподобных средств с другими фармакологическими веществами (например, с антихолинэстеразными средствами). Значительную роль в установлении принципов взаимодействия курареподобных средств с холинорецепторами играет изучение зависимости между химическим строением и физико-химическими свойствами веществ и их физиологической активностью.

Совершенно очевидно, что знание структуры холинорецептивных структур концевой пластинки должно сыграть решающую роль в пони-

мании механизма действия курареподобных средств. Однако имеющиеся сведения в этой области носят лишь предварительный характер и они настолько ограничены, что воспользоваться ими не представляется возможным.

Особенно интенсивные исследования, направленные на изучение механизма действия курареподобных средств, были предприняты после открытия декаметония (Barlow a. Ing, 1948a, b; Paton a. Zaimis, 1948a, b, 1952). Уже первые эксперименты показали, что по характеру действия декаметоний существенно отличается от d-тубокурарин-хлорида и напоминает в некоторых аспектах ацетилхолин (Paton a. Zaimis, 1949; Buttle a. Zaimis, 1949; Zaimis, 1951). Проведенный анализ механизма действия различных миорелаксантов позволил Paton и Zaimis выделить основные разновидности нервно-мышечного блока и соответственно три группы курареподобных веществ: 1) вещества конкурентного действия, 2) деполяризующие средства, 3) вещества смешанного типа действия (Paton a. Zaimis, 1952; Paton, 1953, 1956; Zaimis, 1959b).

Принцип действия курареподобных средств первой группы (d-тубокурарин-хлорид, пиролаксон и др.) состоит в том, что они блокируют холинорецепторы концевой пластинки и препятствуют действию ацетилхолина. В этом и заключаются их конкурентные взаимоотношения с ацетилхолином. Как уже было отмечено, эти вещества сами не вызывают никакой электрической активности со стороны концевой пластинки и мышечного волокна. Основной эффект их сводится к тому, что они стабилизируют субсинаптическую мембрану, повышая порог ее чувствительности к деполяризующему действию ацетилхолина. Однако в принципе все миорелаксанты периферического действия препятствуют действию ацетилхолина. Поэтому вещества типа d-тубокурарин-хлорида было предложено называть антидеполяризующими, или недеполяризующими, релаксантами (Foldes, 1954; Foldes, Wnuck, Hamer, Hodges, Thesleff a. de Beer, 1957). Эти термины более удачны, так как в дальнейшем было показано, что с точки зрения межмолекулярных взаимоотношений не все антидеполяризующие средства вступают в истинные конкурентные взаимоотношения с ацетилхолином.

Dallemagne (1951) предложил называть вещества типа d-тубокурарин-хлорида кураремиметиками, Ariens с сотрудниками (Rossum, Ariens a. Linssen, 1958a, b) — холинолитиками, а Bovet с сотрудниками — пахикурапе (Bovet, Bovet-Nitti, Guarino, Longo et Fusco, 1951; Bovet, 1951).

Антидеполяризующие миорелаксанты у человека и большинства животных (за исключением ящерицы) вызывают недеполяризационный блок. Никаких признаков стимуляции мышц не отмечается. После введения антидеполяризующих курареподобных средств через небольшой латентный период наступает угнетение нервно-мышечной передачи. Для

всех животных, в том числе для птиц и амфибий, типичен вялый паралич.

Весьма характерен эффект этих веществ при тетанусе, который крайне нестойк. Несмотря на продолжающееся раздражение нерва тонус мышцы быстро падает. При больших дозах антидеполяризующих миорелаксантов наблюдается только начальное вздрагивание. При повышении частоты раздражения отмеченная закономерность становится еще более отчетливой. Это связано с тем, что антидеполяризующие препараты уменьшают лабильность нервно-мышечных синапсов и сдвигают порог трансформации и пессимальное торможение в сторону меньших частот (см. рис. 8; А. В. Вальдман и В. В. Закусов, 1952; Naess, 1952, 1953; В. В. Закусов, А. В. Вальдман, А. А. Колядко, Н. А. Круглов и Д. А. Харкевич, 1955; Д. А. Харкевич, 1958).

При сочетании двух антидеполяризующих средств наблюдается углубление нервно-мышечного блока. Некоторые наркотики, особенно эфир, усиливают действие этой группы миорелаксантов. В качестве антагонистов антидеполяризующих препаратов обычно используют антихолинэстеразные средства (прозерин), а также тензилон (эдрофоний) и ионы калия. В эксперименте уменьшение эффекта веществ типа d-тубокурарин-хлорида отмечается при предварительной тетанической стимуляции нерва.

Антидеполяризующие миорелаксанты являются антагонистами деполяризующих средств.

При снижении температуры мышц активность антидеполяризующих веществ понижается (Bigland, Goetzee, MacLagan a. Zaimis, 1958; Taylor, 1959; Zaimis, 1959a, Cannard a. Zaimis, 1959).

Следует отметить, что при миастении чувствительность к веществам типа d-тубокурарин-хлорида возрастает.

Видовая чувствительность к антидеполяризующим миорелаксантам варьирует довольно значительно. По данным Paton и Zaimis (1949), для d-тубокурарин-хлорида она может быть отражена следующим рядом: крыса > обезьяна > мышь > кролик > человек > кошка > лягушка.

Иные свойства характерны для деполяризующих средств (синонимы: лептокураре — Bovet et al., 1951; ацетилхолинномиметики — Dalemagne, 1951; холинномиметики — Rossum et al., 1958a, b). К ним относятся декаметоний и дитилин. Механизм их действия сводится к тому, что они вызывают стойкую деполяризацию области концевой пластинки и прилежащей мышечной мембраны. Начальная деполяризация проявляется в мышечных подергиваниях, увеличении амплитуды мышечного сокращения при непрямом супрамаксимальном раздражении, появлении серий мышечных разрядов на одиночный стимул. Затем фаза повышенной возбудимости сменяется ее снижением и наступлением блока нервно-мышечной передачи.

Деполаризующее действие декаметония было показано в весьма обстоятельном электрофизиологическом исследовании Burns и Paton (1951). В дальнейшем аналогичные данные были получены для дитилина.

Деполаризующие вещества повышают проницаемость мембраны деполаризованной области. Мышца при этом теряет значительное количество ионов калия, содержание которых в плазме соответственно возрастает (Zaimis, 1954; Klupp и Kraup, 1954; Paton, 1956). Антидеполаризующие вещества типа d-тубокурарин-хлорида не влияют на распределение ионов калия, но предупреждают их выхождение из мышц при введении декаметония или дитилина.

Катодический ток усиливает деполаризационный блок, анодический — ослабляет (Burns и Paton, 1951). Антихолинэстеразные вещества (прозерин) и эдрофоний не только не ослабляют мышечнорасслабляющего действия деполаризующих средств, но, наоборот, могут усиливать его (Randall, 1951; Paton и Zaimis, 1952). Ионы калия, а также предварительная тетанизация не оказывают антагонистического влияния на действие деполаризующих препаратов. Вместе с тем вещества, стабилизирующие мембрану концевой пластинки (антидеполаризующие миорелаксанты, эфир и др.), являются антагонистами деполаризующих средств.

При нарушении нервно-мышечной передачи деполаризующими веществами амплитуда мышечных сокращений, вызываемых непрямым раздражением, постепенно уменьшается. Однако даже при значительном снижении амплитуды тетанус устойчив. Этим деполаризующие вещества существенно отличаются от недеполаризующих. Как уже отмечалось, при введении последних тетаническое сокращение характеризуется нестойкостью и первоначальное сокращение быстро сменяется расслаблением, несмотря на продолжающееся раздражение.

Снижение температуры способствует повышению активности деполаризующих миорелаксантов (Bigland, Goetzer, MacLagan и Zaimis, 1958).

Реакция на действие деполаризующих средств неодинакова у разных животных. Так, у птиц деполаризующие вещества вызывают сокращение мышц. Возникает спастический паралич (Buttle и Zaimis, 1949). Контрактура мышц наблюдается также у амфибий. У человека и ряда животных (например, у кошки) нервно-мышечному блоку предшествуют мышечные подергивания, связанные с начальной деполаризацией. У обезьян признаки возбуждающего действия на концевую пластинку могут отсутствовать (Paton и Zaimis, 1949, 1952; Zaimis, Churchill-Davidson и Richardson, 1952).

По чувствительности к деполаризующим веществам, например к декаметонию, человека и животных можно расположить в следующем порядке: курица > кошка > человек > собака > кролик > обезьяна > заяц > мышь > крыса > лягушка.

Весьма существенны отличия в чувствительности к деполяризующим веществам отдельных мышц на одном животном (Jewell a. Zaimis, 1954).

При миастении наблюдается некоторая резистентность к действию декаметония и дитилина (Churchill-Davidson a. Richardson, 1951; Grant, a. Grant, 1959; Pelikan, Tether a. Unna, 1953).

Таким образом, по фармакодинамике деполяризующие средства существенно отличаются от антидеполяризующих миорелаксантов. Обусловлено это неодинаковым механизмом их действия. Существенные различия в механизме нервно-мышечного блока, вызванного деполяризующими или антидеполяризующими веществами, представляют не только теоретический интерес, но имеет также большое практическое значение. Один из важных аспектов связан с принципами изыскания антагонистов курареподобных средств, которые основаны на механизме действия последних. Как уже отмечалось, для антидеполяризующих миорелаксантов антагонистами являются антихолинэстеразные средства (прозерин, галантамин) и тензилон. Вместе с тем в отношении деполяризующих средств эти препараты являются синергистами. До сих пор не найдены антагонисты деполяризующих веществ, которые могли бы быть рекомендованы для практического применения.

При длительном введении деполяризующих миорелаксантов или при применении их в больших дозах, а также при сочетании с антидеполяризующими веществами они могут вызывать недеполяризационный блок. В таких случаях обычно говорят о «двойном блоке» или «смешанном блоке», хотя по существу речь идет о фазности действия деполяризующих веществ. Так, Taylor и соавторы (Jenden, Kamijo a. Taylor, 1951; Creese, Dillon, Marshall, Sabawala, Schneider, Taylor, a. Zinn, 1957; Taylor, 1959) на *m. lumbricalis* кролика и изолированных межреберных мышцах человека, а также Jenden (1955) на френико-диафрагмальном препарате морской свинки показали, что действие декаметония состоит из двух фаз. Первая обусловлена деполяризацией. Она наступает быстро, но длительность ее невелика. Затем происходит восстановление нервно-мышечной передачи, после чего медленно развивается вторая фаза действия. Последняя характеризуется возникновением недеполяризационного блока, антагонистами которого являются прозерин, тензилон и ионы калия.

Thesleff (1955a, b) в электрофизиологических экспериментах с внутриклеточной регистрацией потенциалов на изолированной диафрагме крысы и на изолированной портняжной мышце лягушки показал, что фаза деполяризации в этих условиях очень кратковременна. Несмотря на присутствие в питательной смеси деполяризующих миорелаксантов (дитилина, декаметония), через 10—12 минут происходит реполяризация субсинаптической мембраны.

Возможность смешанного типа действия декаметония и сукцинилхолина была отмечена также в исследованиях Zaimis (1953, 1959b). Она показала, что характер реакции мышц на деполяризующие вещества зависит от вида животного. Так, у птиц при введении декаметония и сукцинилхолина возникает стойкая деполяризация и спастический паралич. Вторая фаза у птиц (и амфибий) развивается крайне медленно и иногда вообще не обнаруживается. У кроликов, собак и обезьян действие этих веществ носит смешанный характер. Сначала они действуют как деполяризующие, а затем как антидеполяризующие вещества. У человека и особенно у кошки вторая фаза возникает труднее, чем у кролика, собаки и обезьяны.

Следует отметить, что разные мышцы одного животного могут по-разному реагировать на действие деполяризующих веществ. Так, например, у кошки при длительной инфузии дитилина или декаметония передача возбуждения на *m. tibialis* блокируется за счет стойкой деполяризации, тогда как *m. soleus* парализуется за счет «двойного блока» с преобладанием второй — недеполяризационной фазы (Jewell a. Zaimis, 1954; Zaimis, 1959b). Эти авторы высказывают предположение, что чувствительность различных животных к деполяризующим веществам связана с преобладанием того или иного механизма угнетения нервно-мышечной передачи. Особенно чувствительны те виды животных, у которых преобладает деполяризация. Не исключено, что такая зависимость может иметь значение и для последовательности выключения отдельных групп мышц.

Если сопоставить дитилин и декаметоний, то деполяризующее действие больше выражено у первого. Смешанный блок с преобладанием второй фазы более типичен для декаметония.

Способность деполяризующих средств в определенных условиях блокировать нервно-мышечную передачу по типу d-тубокурарин-хлоридов подтверждается и клиническими наблюдениями. Так, введение деполяризующих средств иногда сопровождается чрезмерно длительной релаксацией мышц и апноэ. Этот эффект может быть ослаблен антихолинэстеразными веществами и усилен антидеполяризующими препаратами (Grant, 1952; Rudell, 1952; Guerier a. Huxley-Williams, 1954; Hodges, 1955, 1958; литературу см. также у Foldes et al., 1957; Foldes, 1959). Есть все основания считать, что в данном случае имеет место вторая фаза действия деполяризующих веществ.

Foldes и соавторы (Foldes, Wnuck, Hamer, Hodges, Thesleff a. de Beer, 1957; Foldes, 1959) в исследованиях на людях и животных (регистрировалась передача возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошек и собак и внутриклеточные потенциалы на изолированном нервно-мышечном препарате портняжной мышцы лягушки) показали, что при длительном введении деполяризующих средств (декаметония и

дитилина) чувствительность нервно-мышечных синапсов к антидеполяризующим средствам повышается. Так, если после длительной инфузии декаметония или дитилина (42—126 минут) человеку или животным лаксанта, эффект последнего значительно усиливается. Характерно, что наступающее при этом угнетение нервно-мышечной передачи устраняется прозерпином. После длительного введения декаметония или дитилина появляется резистентность нервно-мышечных синапсов к деполяризующим веществам. Считается, что чем чувствительнее концевая пластинка к деполяризующему действию, тем медленнее возникает устойчивость к деполяризующим миорелаксантам.

Foldes и соавторы также придерживаются точки зрения, что при длительном введении деполяризующих веществ постепенно наступает реполяризация субсинаптической мембраны и возникает вторая фаза действия деполяризующих миорелаксантов. Эти исследователи считают, что нет оснований выделять курареподобные средства со смешанным типом действия и говорить о «смешанном» или «двойном» блоке. Следует лишь иметь в виду, что при определенных условиях, в том числе при продолжительной инфузии, деполяризующие вещества могут действовать двухфазно. Кстати, наличием двух фаз в угнетении нервно-мышечной передачи объясняют тахифилаксию, наблюдаемую при повторном применении декаметония (Pelikan et al., 1950; Burns a. Paton, 1951; Zaimis, 1953).

Фазность действия весьма показательна для тридекаметония (Zaimis, 1952). Сразу после его введения у курицы возникает контрактура мышц, типичная для действия деполяризующих миорелаксантов. Однако вскоре мышцы головы и шеи расслабляются, тогда как мышцы конечностей по-прежнему находятся в спастическом состоянии. Затем постепенно наступает вялый паралич и других групп мышц. Таким образом, при введении этого соединения начальная фаза деполяризации сменяется недеполяризационным блоком.

Bowman и Hemsworth (1965) высказывают новую точку зрения о природе второй фазы нервно-мышечного блока, наблюдаемого при длительной инфузии деполяризующих средств. Они считают, что вторая фаза может быть связана с истощением депо ацетилхолина в двигательных окончаниях. В качестве аргумента авторы приводят данные, которыми было показано, что вторая фаза действия декаметилен-бис (оксиэтил)-диметиламмоний бромида устраняется введением холина.

Большой интерес для понимания принципов взаимодействия миорелаксантов с рецептивными субстанциями концевой пластинки представляют работы Ariens и сотрудников (Rossum, Ariens a. Linssen, 1958a, b). Исследуя кинетику взаимодействия различных веществ с рецепторами, они выделили следующие основные курареподобные средства (табл. 65).

Курареподобные средства¹

ТАБЛИЦА 65

Тип	Химическое строение
I. Деполяризующие средства	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \text{H}_3\text{C} \diagup \text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}^+ \begin{array}{l} \diagdown \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH}_3 \end{array} \cdot 2\text{X}^- \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$ <p>Дитилин</p>
	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \text{H}_3\text{C} \diagup \text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}(=\text{O}) - \text{NH} - (\text{CH}_2)_6 - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}^+ \begin{array}{l} \diagdown \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH}_3 \end{array} \cdot 2\text{X}^- \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$ <p>Имбретил</p>
I—II. Деполяризационно-конкурентные средства	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \text{H}_3\text{C} \diagup \text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}^+ \begin{array}{l} \diagdown \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH}_3 \end{array} \cdot 2\text{X}^- \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$ <p>Декаметоний</p>
	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \text{H}_3\text{C} \diagup \text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}^+ \begin{array}{l} \diagdown \text{CH}_3 \\ \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \cdot 2\text{X}^- \\ \text{H}_3\text{C}_2 \end{array}$
	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \text{H}_3\text{C} \diagup \text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}^+ \begin{array}{l} \diagdown \text{CH}_3 \\ \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \cdot 2\text{X}^- \\ \text{H}_3\text{C}_2 \end{array}$
II. Курареми-метики или конкурентные средства	$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_2 \\ \text{H}_5\text{C}_2 \diagup \text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}^+ \begin{array}{l} \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \cdot 2\text{X}^- \\ \text{H}_5\text{C}_2 \end{array}$
	$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_2 \\ \text{H}_5\text{C}_2 \diagup \text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}^+ \begin{array}{l} \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \\ \text{H}_5\text{C}_2 \end{array}$ <p>Пиролексон</p>

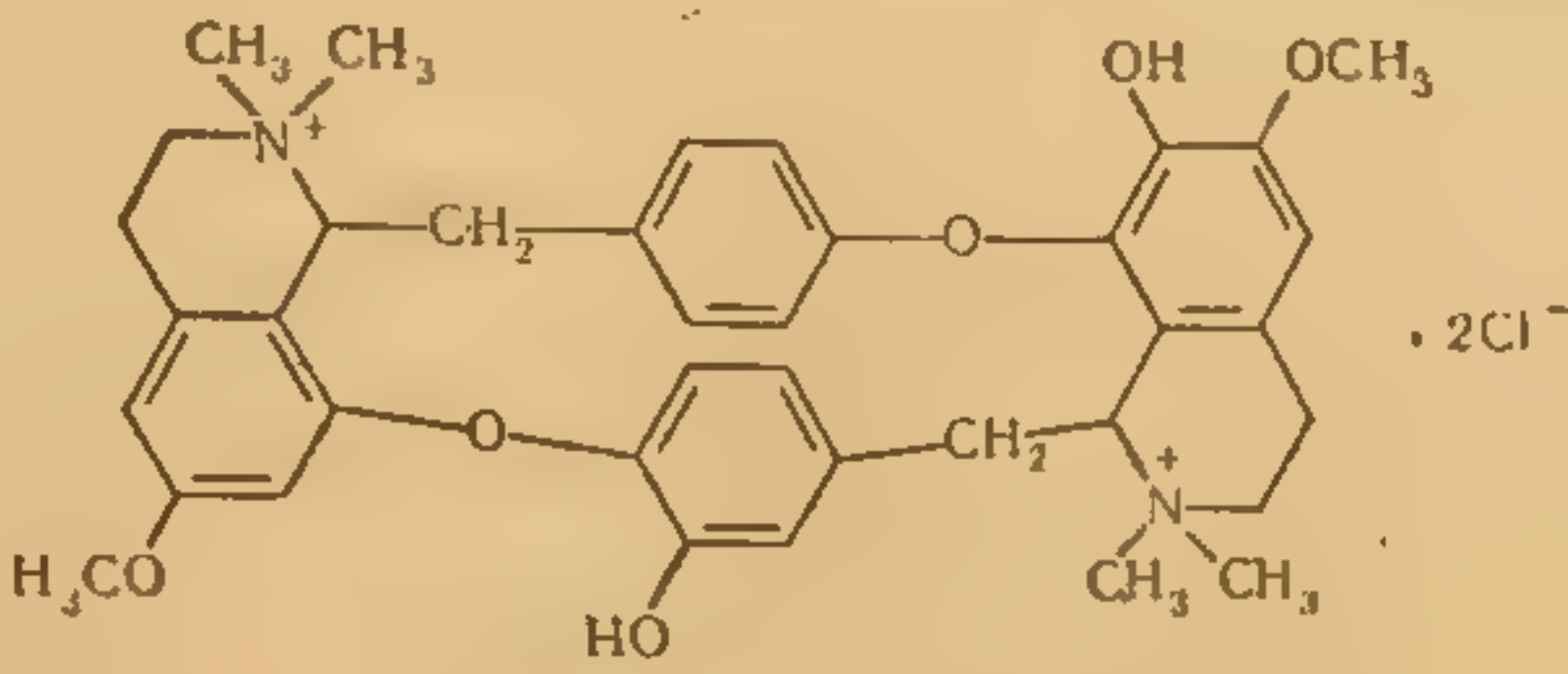
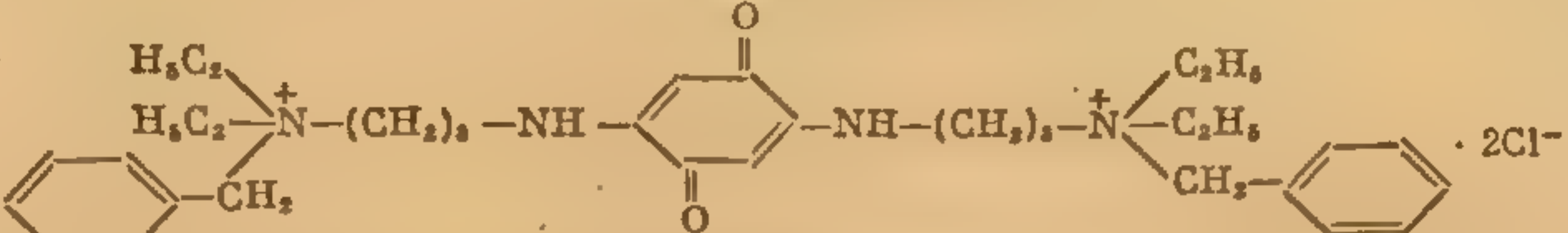
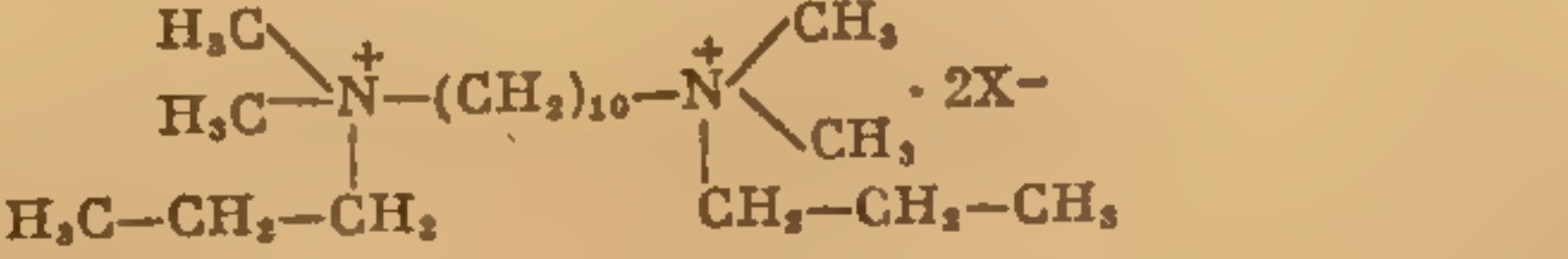
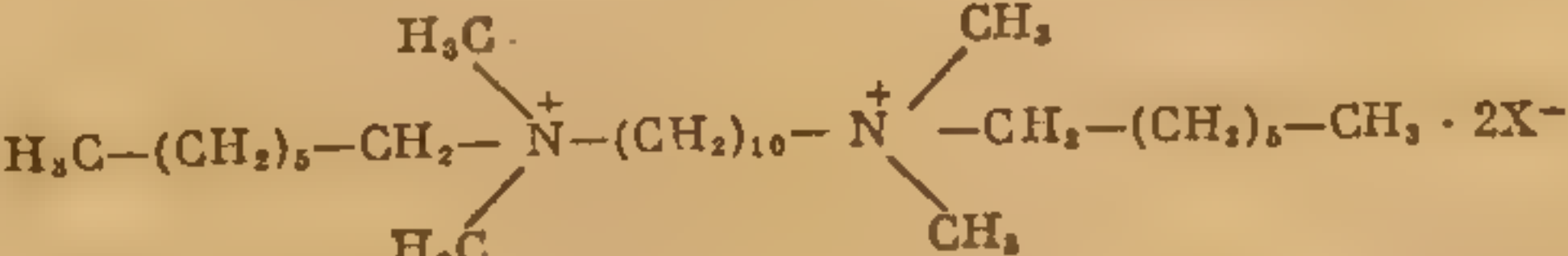
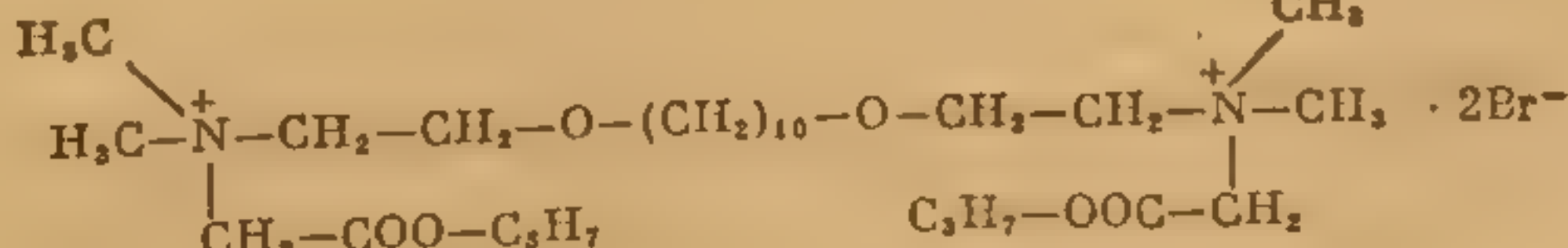
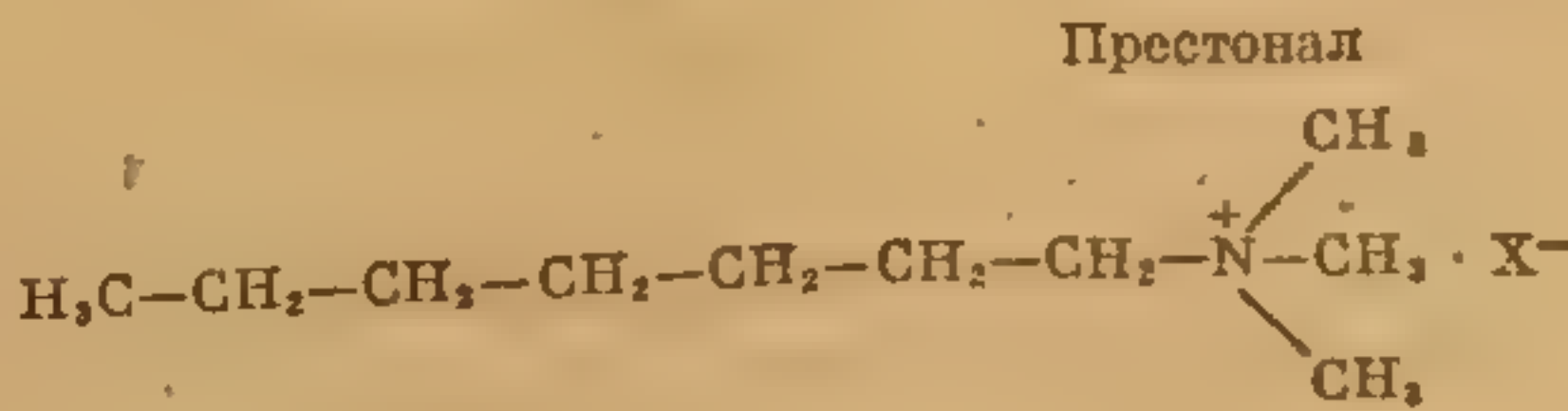
¹ По Rossum, Ariens a. Linssen, 1958a, b.

Тип

II—III. Конкурентно-неконкурентные средства

III. Неконкурентные антагонисты ацетилхолина

I—III. Деполяризационно-неконкурентные средства

Тип	Химическое строение
II—III. Конкурентно-неконкурентные средства	 <p>d-Тубокурарин-хлорид</p>
	 <p>Бензохипоний</p>
III. Неконкурентные антагонисты ацетилхолина	 <p>· 2X⁻</p>
	 <p>· 2X⁻</p>
I—III. Деполяризационно-неконкурентные средства	 <p>· 2X⁻</p>
	 <p>Престонал</p>

- I. Холиномиметики или деполяризующие миорелаксанты (дителин, имбретил).
- II. Холинолитики, кураремиметики или конкурентно-действующие вещества (d-тубокурарин-хлорид, пиrolаксон).
- III. Неконкурентные антагонисты ацетилхолина (престонал).
- IV. Вещества со смешанным типом действия:
 - а) I—II (декаметоний).
 - б) II—III (бензохиноний хлорид).
 - в) I—III (триметилгептиламмоний).

Аналогичная классификация приводится И. В. Комиссаровым (1964).

О характере взаимодействия между веществами и рецепторными структурами можно судить по форме кривых «логарифм концентрации — эффект», получаемых при испытании отдельных веществ, а также при их сочетании. Комбинированное применение курареподобных средств с разным типом действия проявляется в разных формах их взаимодействия (рис. 22; Rossum, Ariens a. Linssen, 1958b), что и дает возможность составить определенное представление о механизме их блокирующего влияния на нервно-мышечную передачу.

Конкурентным и деполяризующим веществам уже была дана достаточно подробная характеристика. Поэтому целесообразно остановиться на так называемых неконкурентных миорелаксантах. Одним из таких препаратов является престонал.

На френико-диафрагмальном препарате крысы было показано, что престонал блокирует нервно-мышечную передачу, не влияя на проведение возбуждения по п. phrenicus и не изменяя прямой возбудимости мышцы. В экспериментах на кошках было установлено, что престонал угнетает нервно-мышечную передачу, но прозерин не является его антагонистом, что существенно отличает престонал от d-тубокурарин-хлорида. Эдрофоний также не устраняет блокирующий эффект престонала и даже усиливает его (Rendell-Baker, Foldes, Birch a. Souza, 1957). На нервно-мышечном препарате цыплят престонал оказывает парализующее действие, которое несколько усиливается прозерином, т. е. и в данном случае престонал отличается от конкурентных веществ.

О различном механизме действия престонала и d-тубокурарин-хлорида нетрудно также судить по кривым зависимости «логарифм концентрации — эффект» (рис. 23). Опыты были проведены на изолированной прямой мышце живота лягушки. Как известно, деполяризующие вещества вызывают контрактуру этой мышцы. Если деполяризующие средства комбинировать с конкурентными и неконкурентными миорелаксантами, результат их взаимодействия будет неоднозначным. Так, при сочетании разных концентраций d-тубокурарин-хлорида с декаметонием кривые идут практически параллельно (рис. 22, б), что характерно для конкурентно действующих веществ. Иная картина наблюдается для

престонала.
кривых (р
Таким
тью и не в
(и другим
ловно об

%
100

80

60

40

мышцы

20

сокращения

амплитуда

престонала. Повышение его концентрации резко меняет угол наклона кривых (рис. 22, в).

Таким образом, престонал не обладает деполяризующей активностью и не вступает в конкурентные взаимоотношения с ацетилхолином (и другими холиномиметиками). Это особый тип действия, который условно обозначен «неконкурентным». По-видимому, престонал взаимо-

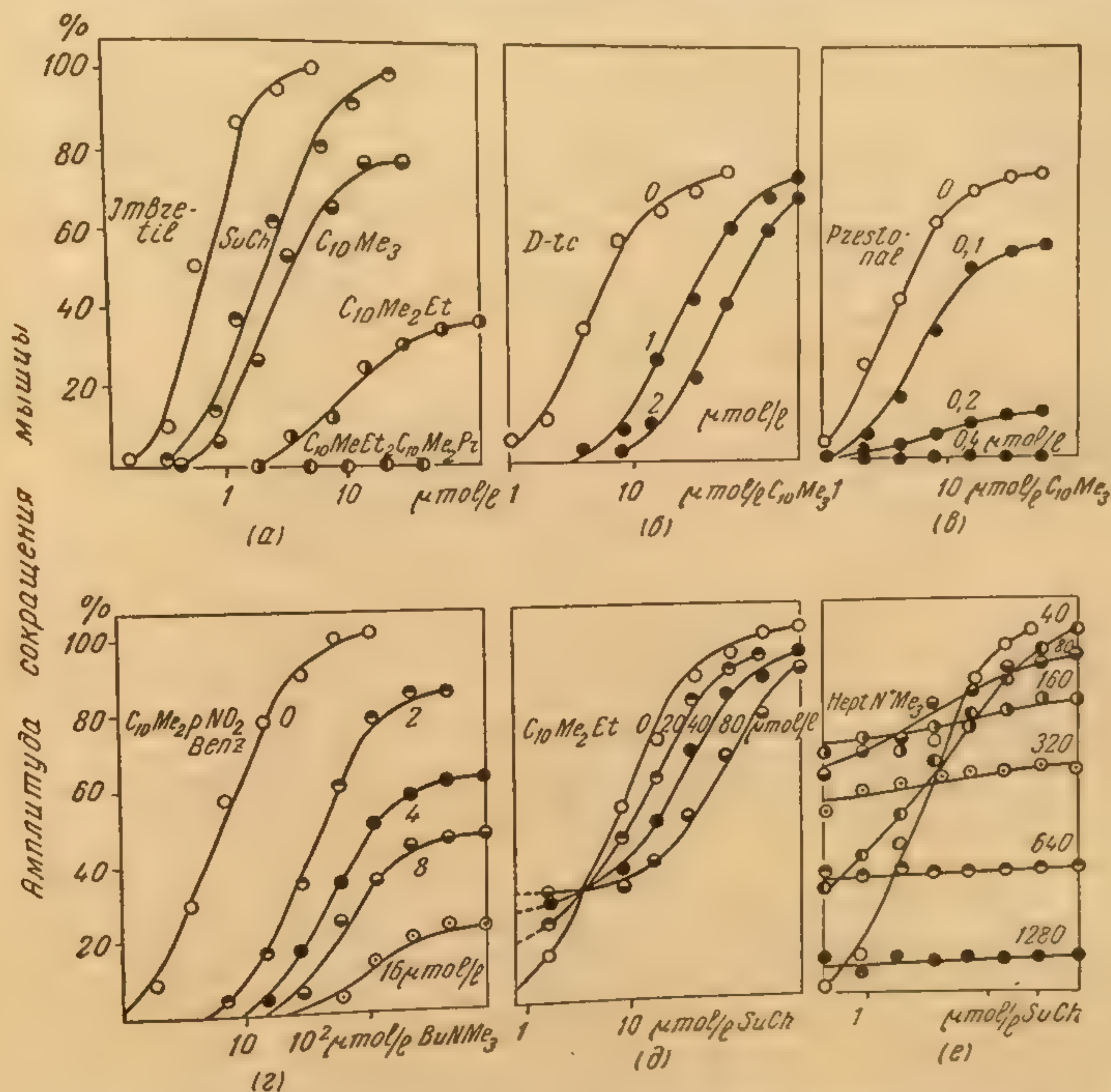


Рис. 22. Кривые зависимости логарифма концентрации эффекта для холиномиметических веществ. Опыты на изолированной прямой мышце живота лягушки при постоянной концентрации различных курареподобных средств и при их отсутствии.

Su Ch — дитилин; $C_{10}Me_3$ — декаметоний; *D-tc* — *d*-тубокурарин-хлорид; $C_{10}Me_2Et$ — *N,N'*-диэтильный гомолог декаметония; $C_{10}MeHpt$ — *N,N'*-дигептильный гомолог декаметония; $C_{10}Me_2pNO_2Benz$ — *N,N'*-нитробензильный гомолог декаметония; $C_{10}MeEt_2$ — *N,N,N',N'*-тетраэтильный гомолог декаметония; $HeptN+Me_3$ — гептилтриметиламмоний.

действует с какими-то иными рецептивными субстанциями, чем d-тубокурарин-хлорид. Однако эти гипотетические рецепторы взаимосвязаны с холинорецептивными структурами, так как престонол предупреждает возбуждение последних. Так, например, если деполяризующими миорелаксантами вызвать контрактуру мышц, она может быть устранена как d-тубокурарин-хлоридом, так и престонолом. Кроме того, на людях и животных (кошках, кроликах, собаках и др.) было показано, что неконкурентные миорелаксанты усиливают угнетение нервно-мышечной передачи, вызванной конкурентными и деполяризующими средствами.

Исходя из представления о том, что взаимодействие молекул (ионов) миорелаксантов с рецепторами происходит по закону действующих масс¹, Paton и Waud (1962a, b) связывают характер действия веществ (стимулирующий или блокирующий) со значением констант ассоциации и диссоциации. Особенно важное значение придается константе диссоциации вещество—рецептор. Авторы считают, что в том случае, если скорость диссоциации велика, вещество может быстро освободиться из связи с рецептором и вновь вступать во взаимодействие с другим рецепторным образованием. Такой принцип действия, по мнению Paton и Waud, характеризует вещества, стимулирующие холинорецепторы. Если константа диссоциации вещество—рецептор низкая, то молекулы длительное время остаются фиксированными на рецепторных структурах. Это характерно для соединения с блокирующим типом действия. Следовательно, если вещество быстро диссоциирует, оно возбуждает холинорецепторы, если медленно — угнетает их. Средние значения скорости диссоциации относятся к соединениям, у которых могут быть обнаружены и стимулирующие, и угнетающие свойства.

Таким образом, факторы, уменьшающие скорость диссоциации (большая площадь взаимодействия молекулы с рецептором, способствующая максимальному проявлению ван-дер-ваальсовых и водородных сил, наличие двух и более ониевых группировок, расположенных друг от друга на оптимальных расстояниях, увеличение в определенных пределах диаметра катионных центров и т. п.), способствуют повышению блокирующей активности веществ. Отмечается, что, как правило, имеется прямая зависимость между эффективностью веществ и продолжительностью их действия, что также можно отнести за счет низкой скорости диссоциации. Предложенная теория представляет несомненный интерес, однако она в значительной степени имеет характер «рабочей» гипотезы и нуждается в дополнительных исследованиях на большем числе химических соединений.

¹ $X + R \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} XR$ где X — молекула (ион) вещества, R — рецептор, k_1 — константа ассоциации, k_2 — константа диссоциации.

Кура...
ониевым...
тинок по...
образом за...
рецепторы...
ваются кат...
лярные свя...
дер-ваальс...
значительн...

Для о...
органическ...
полагается...
vallito, So...

Эффек...
чения разл...
орелаксант...
тесное при...
силы прит...
квадрату...
пропорцио...

Услов...
значительн...
ческих с...
проявлени...
значение...
ные ammo...
ионизиров...
тивны, че...
зации по...

1 См. т...
Paton a. Z...
lito a. Gray...
в Фармако...

О химическом строении и физико-химических свойствах курареподобных средств, определяющих условия их взаимодействия с холинорецептивными структурами

Курареподобные вещества, большая часть которых относится к аммониевым соединениям, взаимодействуют с рецепторами концевых пластин по физико-химическому принципу. Это происходит главным образом за счет электростатических сил. Предполагается, что холинорецепторы имеют аммонные группировки, с которыми обратимо связываются катионные центры миорелаксантов. Кроме того, гетеромолекулярные связи (вещество — рецептор) могут осуществляться за счет вандерваальсовых сил и иногда — водородных связей, но последние имеют значительно меньший удельный вес, чем электростатические силы.

Для отдельных моно-четвертичных солей и комплексных металло-органических катионов, обладающих курареподобной активностью, предполагается также возможность образования хелатных соединений (Cavallito, Soria a. Hoppe, 1950; Dwyer, Gyarfaz, Wright, a. Shulman, 1957).

Эффективность курареподобных веществ зависит от степени вовлечения различных межмолекулярных сил в процесс взаимодействия миорелаксантов с холинорецепторами. По-видимому, желательнее наиболее тесное приближение вещества к рецептору, так как электростатические силы притяжения двух разноименных зарядов обратно пропорциональны квадрату расстояния между ними, а вандерваальсовы силы обратно пропорциональны шестой — седьмой степени расстояния.

Условия взаимодействия миорелаксантов с холинорецепторами в значительной степени зависят от особенностей строения и физико-химических свойств веществ¹. Совокупность их и определяет возможности проявления различных видов межмолекулярных связей. Так, важное значение имеет степень диссоциации веществ. Четвертичные аммониевые соединения обычно полностью ионизированы. Менее ионизированные третичные и вторичные амины, как правило, менее активны, чем соответствующие четвертичные соединения. Значение ионизации подтверждается также тем, что повышение основности амминов

¹ См также монографии и обзоры: Bovet et Bovet-Nitti, 1948b; Taylor, 1951; Paton a. Zaimis, 1952; Barlow, 1955; Bovet, 1959; Cavallito, 1959a, b, 1962; Cavallito a. Gray, 1960; Cheymol et Bouriller, 1960; Taylor a. Nedergaard, 1965.

оказывает благоприятное влияние на их активность (Cavallito, Soria a. Horpe, 1950).

Концентрация положительного заряда также играет существенную роль (Taylor, 1951; Cavallito a. Gray, 1960). Вещества с более концентрированным положительным зарядом более активны. Распределение положительного заряда зависит от характера радикалов, связанных с четвертичным атомом азота. Так, например, присоединение ароматических циклов или введение атома азота в ароматическую систему или гетероцикл с непасыщенными связями уменьшает концентрацию положительного заряда и тем самым понижает энергию электростатической связи вещества с отрицательно заряженным участком рецептора. В качестве иллюстрации могут быть названы аналоги декаметония. Оказывается, что бис-пиперидиновые и бис-тетрагидрохинолиновые производные более эффективны, чем соответствующие бис-пиридиновые и бис-хинолиновые соли (Barlow a. Ing, 1948a, b; Taylor, 1951; Cavallito, 1962).

Снижение курареподобной активности наблюдается также у морфолиновых соединений, у которых наличие в гетероцикле атома кислорода уменьшает концентрацию положительного заряда. Так, например, бис-морфолиновые соли в ряду производных α -труксилловой кислоты значительно уступают по активности бис-пиперидиновым солям (рис. 23) (Д. А. Харкевич и Л. А. Кравчук, 1963, 1964; Д. А. Харкевич, 1963, 1965a). Аналогичная закономерность отмечена и для других групп веществ (Cavallito, Soria a. Horpe, 1950; Hazard et al., 1954).

Сопоставляя аммониевые, сульфониновые, фосфониновые и арсоновые соединения, ряд авторов (Ing a. Wright, 1933, и др.) отмечает зависимость физиологической активности от величины положительного заряженного атома. При замещении четвертичных атомов азота на атомы с большим радиусом активность обычно снижается. Так, сукцинилдисульфохолин примерно в 10 раз уступает своему бис-аммониевому аналогу (Della Bella, Villani a. Zuanazzi, 1956).

Большое значение для взаимодействия веществ с холинорецепторами имеют радикалы при опиевых центрах. Характер их определяет пространственные взаимоотношения катионных группировок и анионных структур рецепторов и степень их приближения друг к другу, а также концентрацию заряда в опиевом центре.

Среди моно-четвертичных аммониевых соединений наиболее выраженная курареподобная активность в большинстве случаев наблюдается у триметиламмониевых производных (см. главу 3). Алкилтриметиламмониевые соли $[RN^+(CH_3)_3 \cdot X]$ в зависимости от характера алкильного радикала R могут оказывать деполяризующее или недеполяризующее действие. Отмечено, что при удлинении алкильного радикала $R = C_nH_{2n+1}$ до $n = 12$ деполяризующие свойства утрачиваются и вещества приоб-

ретают черты недеполяризующих миорелаксантов (Philippot a. Dallemagne, 1953). Lands и Cavallito (1954) отметили, что при замещении у 3-(метилмеркапто)-пропилтриметиламмония йодида одной или двух N-метильных групп этильными или бензильными резко снижает активность веществ. Одновременно меняется механизм действия соединений. Они начинают действовать по типу недеполяризующих средств.

Для бис-четвертичных соединений известно, что бис-триметиламмониевые соли в большинстве случаев относятся к депполяризующим веществам, тогда как бис-триэтиламмониевые производные, а также вещества с большими радикалами, действуют по принципу недеполяризующих средств. В качестве примера можно воспользоваться производными декаметония (Paton a. Zaimis, 1949, 1952; Thesleff a. Unna, 1954; Mason a. Wien, 1955; Cavallito, 1959a, b, 1962). Как известно, декаметоний, имеющий две триметиламмониевые группировки, обладает высокой активностью и характеризуется выраженной фазой депполяризации. Замена триметиламмониевых групп на N-триэтильные, N-три-и-пропильные, N-морфолильные, а также N-пирролидинильные радикалы сопровождается снижением эффективности веществ. Одновременно меняется механизм действия. Введение атома азота в ароматическую систему понижает курареподобную активность (Collier a. Taylor, 1949). Замещение у декаметония одной метильной группы на бензильный или нитробензильный радикалы также сказывается неблагоприятно на активности. При этом депполяризующие свойства исчезают; такие соединения действуют на нервно-мышечные синапсы по типу недеполяризующих курареподобных средств.

Бис-триэтильное производное дитилина значительно менее эффективно, чем бис-триметиламмониевое соединение (Bovet, Bovet-Nitti, Guarino, Longo a. Marotto, 1949). Изменение радикалов, связанных с четвертичным атомом азота, и в данном случае меняет характер действия вещества. Если дитилин относится к типичным депполяризующим миорелаксантам, то его триэтильный аналог, по данным Ariens и сотрудников, блокирует нервно-мышечную передачу по принципу конкурентно действующих средств.

Соединения с четвертичным атомом азота, включенным в гетероцикл, по характеру действия ближе стоят к d-тубокурарин-хлориду, чем к декаметонию.

Однако значимость радикалов при четвертичных атомах азота в большей степени зависит от строения той части молекулы, которая разделяет катионные центры. Так, например, в ряду бис-четвертичных солей алифатических дикарбоновых кислот (типа дитилина) вещества с бис-N-триметиламмониевыми группировками значительно эффективнее, чем бис-N-триэтиламмониевые соли. Вместе с тем при введении в центральную часть молекулы циклических радикалов взаимоотношения мо-

ТАБЛИЦА 66

Сравнительная активность бис-четвертичных
аммониевых производных дикарбоновых кислот

Вещества	Симптом склонения головы у кроликов (дозы в мг/кг) ¹
$\begin{array}{c} \text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \end{array} \cdot 2\text{I}^-$	0,2
$\begin{array}{c} \text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \end{array} \cdot 2\text{I}^-$	12
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \end{array} \cdot 2\text{I}^-$	25
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \end{array} \cdot 2\text{I}^-$	10
$\begin{array}{c} \text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ (\text{CH}_2)_3 \\ \\ \text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \\ \\ (\text{CH}_2)_3 \end{array} \cdot 2\text{I}^-$	0,5
$\begin{array}{c} \text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \\ \\ (\text{CH}_2)_3 \\ \\ \text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \end{array} \cdot 2\text{I}^-$	20
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \end{array} \cdot 2\text{I}^-$	40
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \end{array} \cdot 2\text{I}^-$	18

¹ Цифровые данные взяты из обзора Brücke, 1956.

гут меняться (табл. 66). Большая активность триэтиламмониевых производных по сравнению с триметиламмониевыми аналогами была также отмечена для производных α -труксилловой кислоты (рис. 23; Д. А. Харкевич и Л. А. Кравчук, 1963). Учитывая, что у сравниваемых соединений

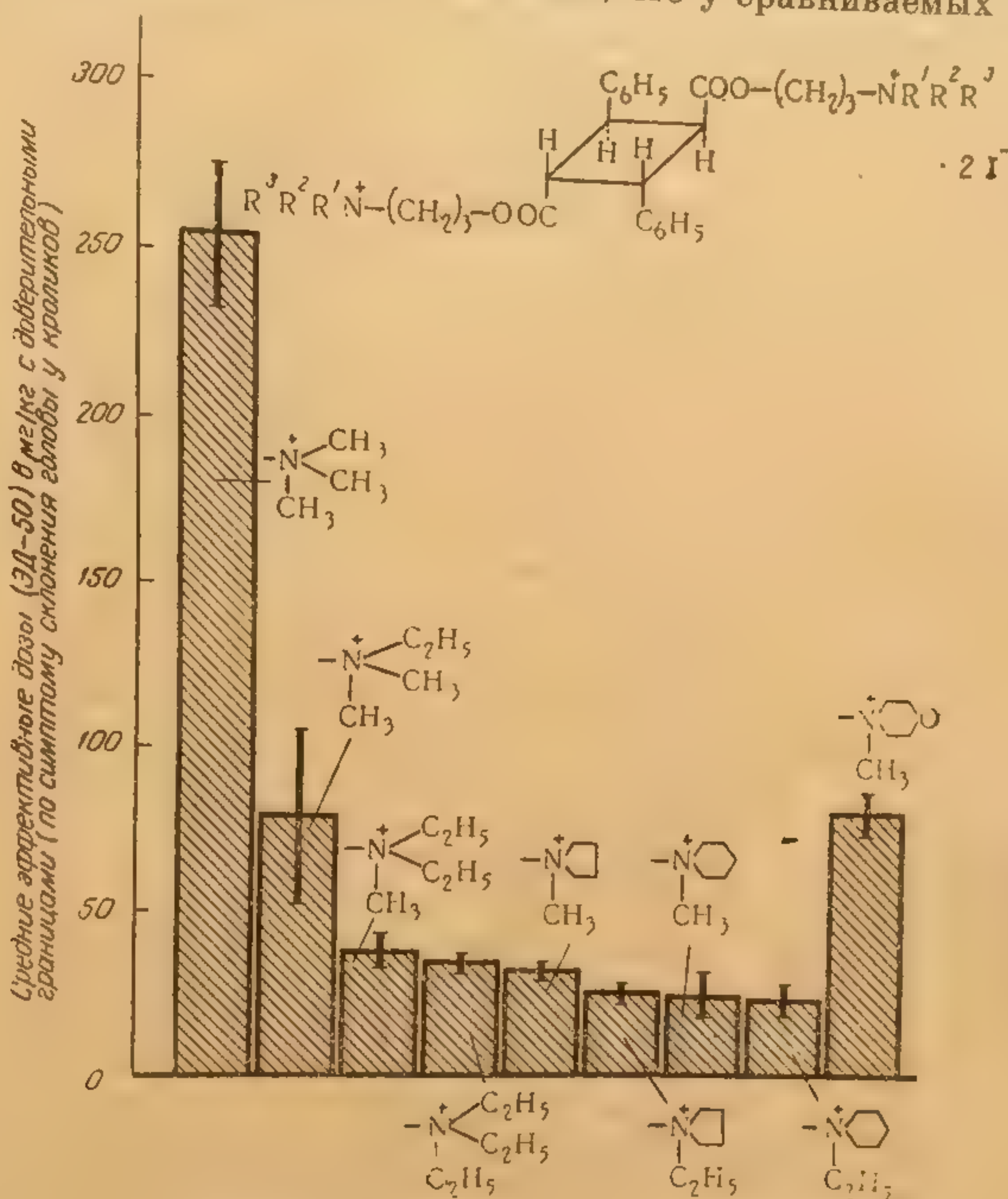


Рис. 23. Значение радикалов при четвертичных атомах азота для курареподобной активности производных α -труксилловой кислоты.

Примечание. В каждом столбике дано значение $\text{NR}^1\text{R}^2\text{R}^3$.

расстояние между четвертичными атомами азота одинаково, указанные изменения в соотношении активности веществ следует отнести только за счет строения центральной части молекулы. Следует упомянуть и полиониевые соединения, для которых N-этильные производные более активны, чем соответствующие N-метильные аналоги (Stenlake, 1963).

«Планарная» (плоскостная) конфигурация катионных группировок, по мнению ряда авторов, может быть отнесена к благоприятным моментам. В качестве аргумента Cavallito (1959b) приводит следующий пример. Полиметиленовые соединения, имеющие две «планарные» замещенные флуореповые группировки, более эффективны, чем соответствующие «не планарные» дифенилметановые производные (см. также Cavallito, Gray a. Spinner, 1954).

Общепризнано, что к важнейшим факторам, обеспечивающим условия взаимодействия бис-четвертичных аммониевых соединений с рецепторами, относится расстояние между ониевыми центрами. Большинство исследователей считает, что бис-четвертичные соединения действуют по «двухточечному» принципу, т. е. связываются с двумя анионными группировками холинорецептора. Если допустить, что последние располагаются на определенном расстоянии, то и катионные центры в молекуле курареподобных веществ также должны быть соответственно удалены друг от друга. Чем больше будет соответствовать расстояние между ониевыми центрами расположению анионных группировок в концевых пластинках, тем благоприятнее будут условия их взаимодействия.

Оптимальным считается расстояние между четвертичными атомами азота, равное 13—15 Å. Это примерно соответствует длине десятичленной полиметиленовой цепочки. Такое расстояние между катионными центрами характерно для большинства курареподобных препаратов (d-тубокурарин-хлорида, диплацина, парамиона, дитилина, декаметония и др.). Однако имеются эффективные миорелаксанты с более и менее удаленным друг от друга ониевыми центрами (табл. 1, 67). Так, в ряду несимметричных бис-четвертичных аммониевых производных карболлина было обнаружено довольно активное курареподобное вещество, у которого четвертичные атомы азота разделены четырьмя метиленовыми группами (Д. А. Харкевич, 1960а, б). В ряду бис-(9-флуоренил-диметиламмониевых) производных вещества с гексаметиленовой цепочкой активнее декаметиленового аналога (Cavallito, Gray a. Spinner, 1954; Macry, 1954). Гексаметиленовое производное получило название милаксен (см. табл. 67). У квалидила катионные центры также разделены шестью углеродными атомами (Ф. Садритдинов, 1962а, б, в).

Вместе с тем известны курареподобные средства со значительно большим расстоянием между четвертичными атомами азота, чем декаметония. Так, например, для метониевой серии было отмечено два оптимума активности: у декаметиленового производного и у соединения с длиной цепи в 18 метиленовых групп (Paton a. Zaimis, 1949). У имбретила и престонала (табл. 67) катионные центры разделены 16 атомами. Для бис-четвертичных аммониевых производных α -труксилловой кислоты максимальная активность отмечена у соединения с расстоянием между ка-

тионными центрами в 13 атомов (11 атомов углерода и 2 атома кислорода; рис. 24; Д. А. Харкевич и Л. А. Кравчук, 1963). Один из таких препаратов получил название апатруксоний (Д. А. Харкевич, 1956б; табл. 67).

Таким образом, расстояние между четвертичными атомами азота у курареподобных средств может варьировать довольно существенно. Такое различие может иметь ряд толкований. Одно из возможных объяснений (если исходить из «двухточечного принципа» действия веществ) заключается в том, что миорелаксанты могут взаимодействовать с холинорецепторами, расположенными друг от друга на различных расстояниях. Даже при наиболее простой схеме расположения анионных группировок холинорецепторов имеются различные возможности фиксации миорелаксантов (рис. 25; Taylor, 1951). Во всех вариантах (а, б, в), указанных на схеме, расстояние между холинорецептивными структурами неодинаково.

Однако не исключено, что у бис-четвертичных аммониевых соединений (хотя бы у части) со специфическим холинорецептором взаимодействует только одна катионная группировка. Второй ониевый центр может фиксироваться на какой-либо неспецифической части белковой структуры, имеющей отрицательный заряд. Такая возможность была ранее отмечена для гексония (Gill a. Ing, 1958), а затем для гигрония (Д. А. Харкевич, 1963в, 1964) применительно к холинорецепторам вегетативных ганглиев.

Оценивая оптимальное расстояние между ониевыми центрами разных групп соединений, следует учитывать, что имеющиеся сведения весьма условны. В большинстве случаев они основываются на простом подсчете числа атомов, разделяющих четвертичные атомы азота. Совершенно

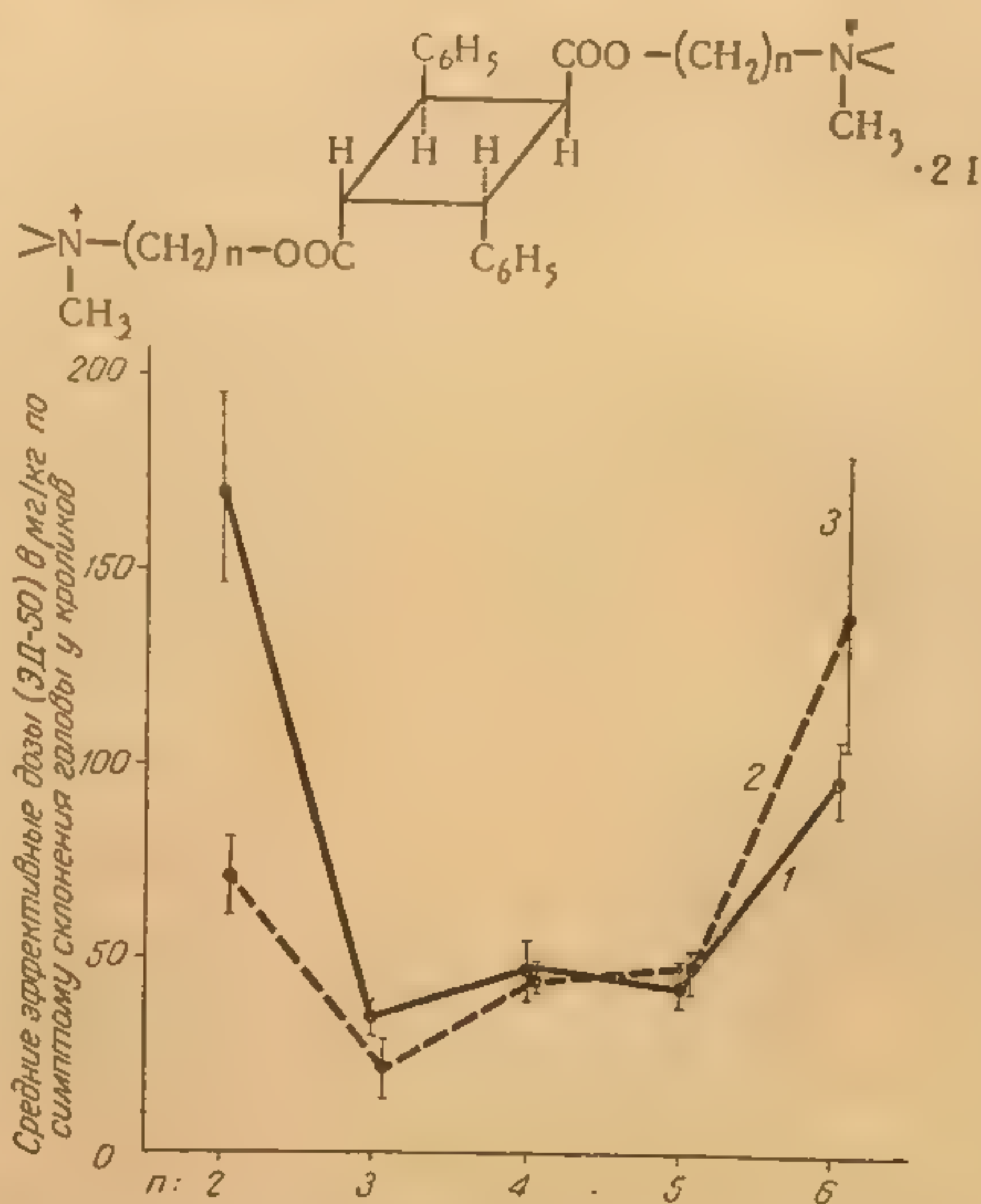
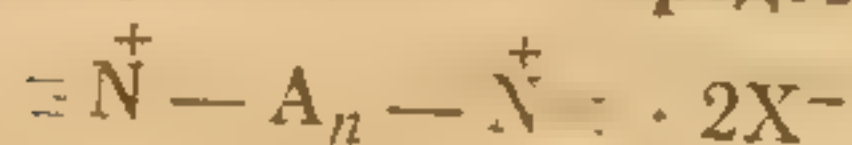


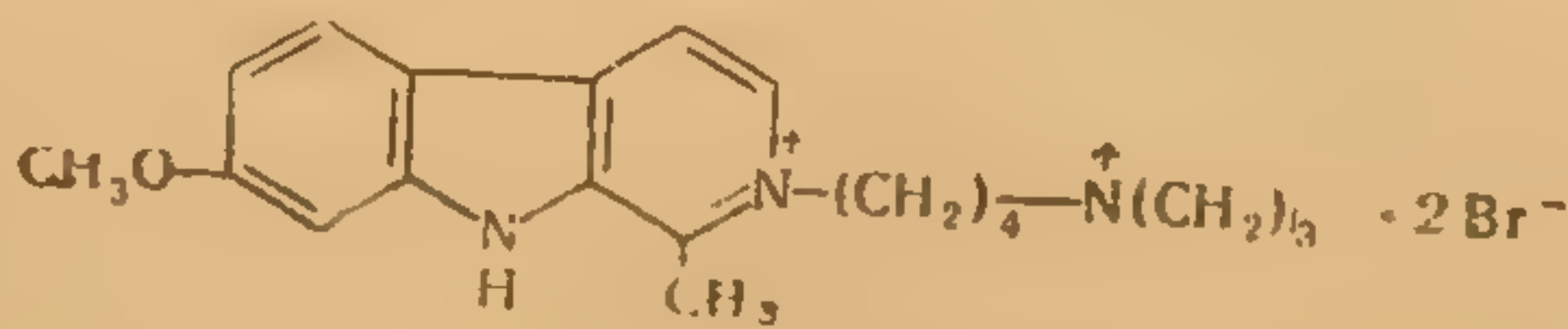
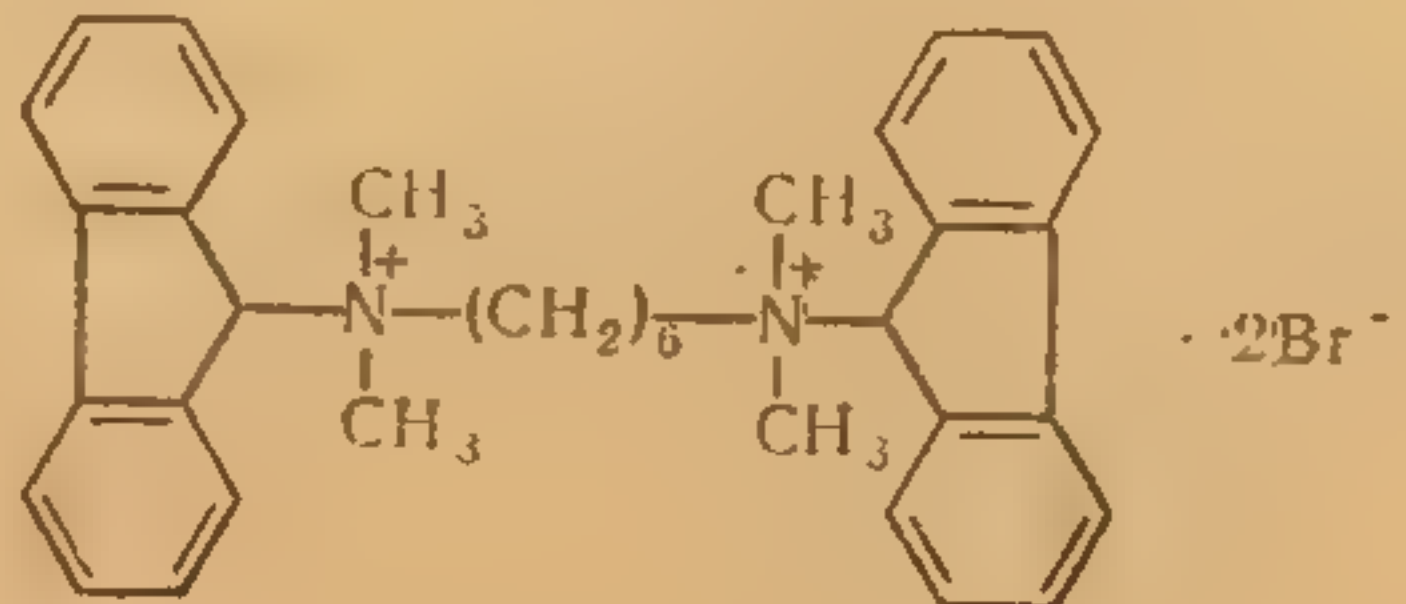
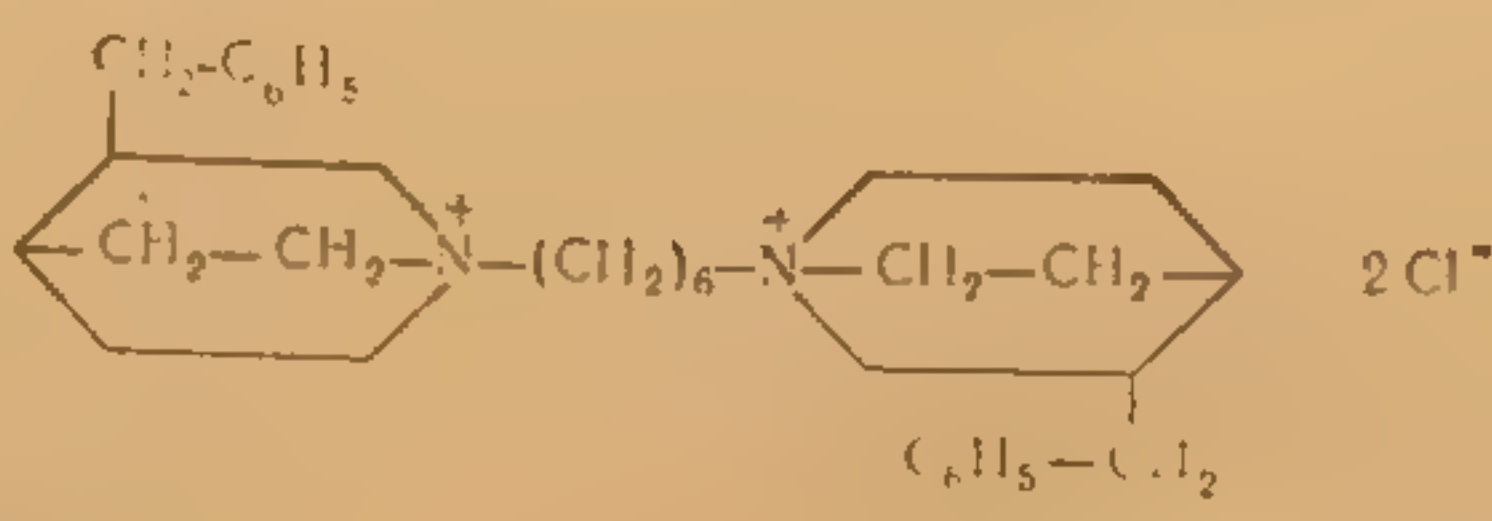
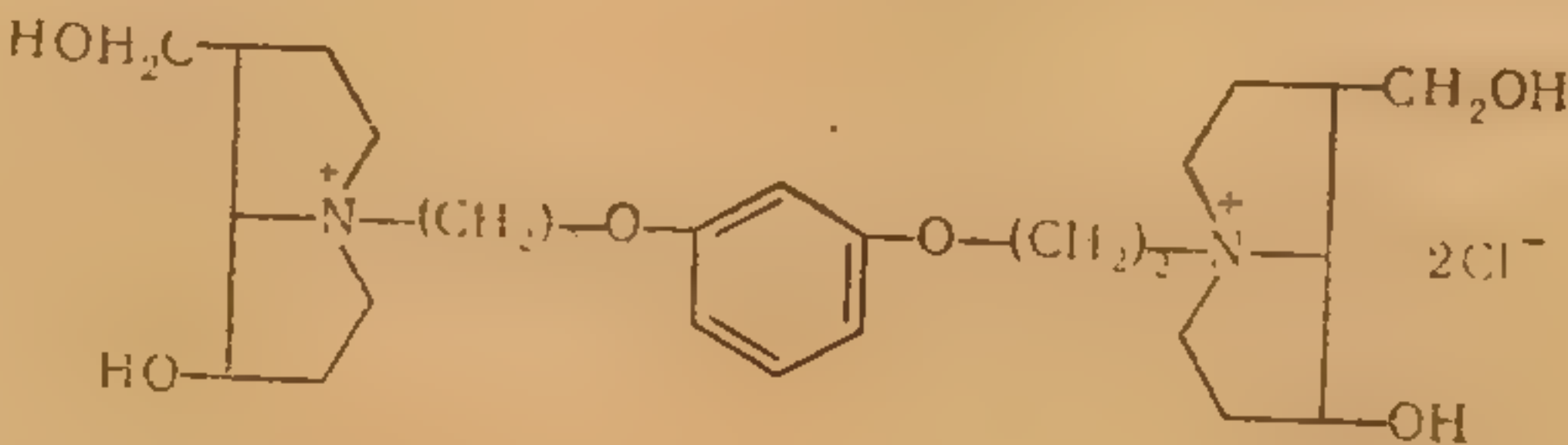
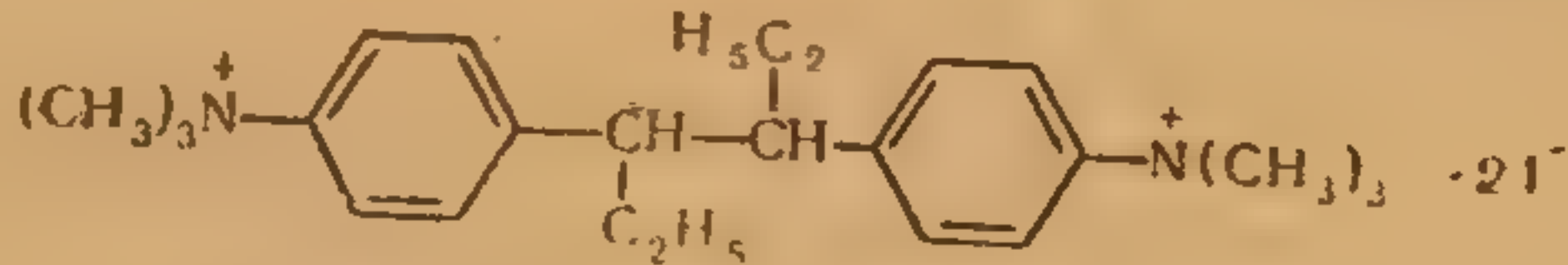
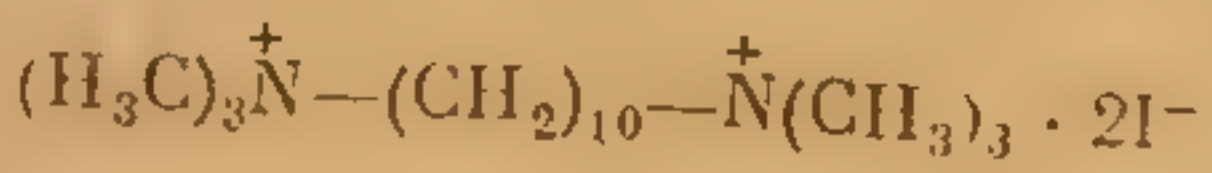
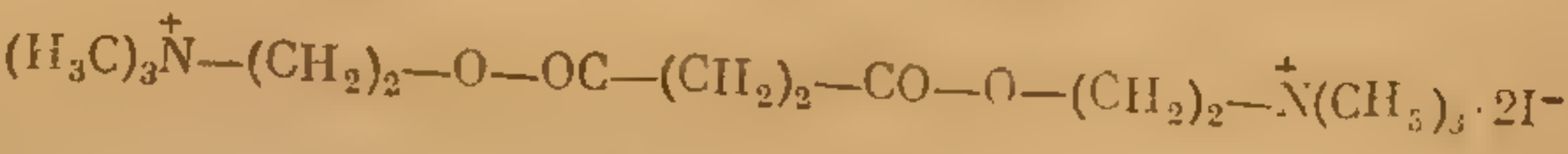
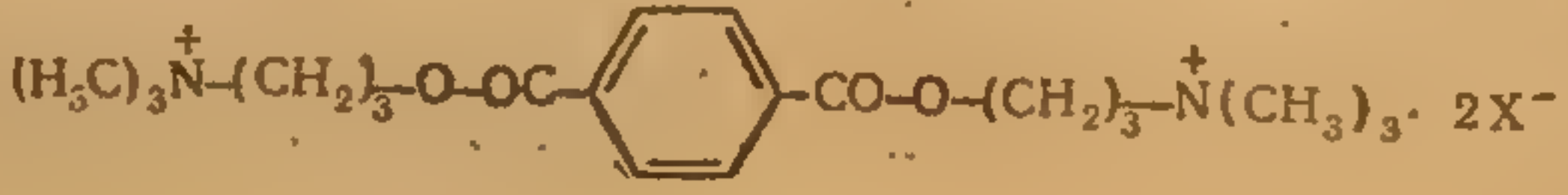
Рис. 24. Значение расстояния между четвертичными атомами азота для курареподобной активности производных α-труксилловой кислоты.

— график для бис-диэтилметиламмониевых производных; — — — график для бис-метилпиперидиниевых производных. Вертикальные линии I соответствуют доверительным границам.

Курареподобные средства

ТАБЛИЦА 67



Название вещества	Структура	n
—		4
Милаксен		6
Квалидил		6
Диплацин		9
Парамнон		10
Декаметоний		10
Дитилин		10
—		12

Название вещества	Структура	n
Анатруксоний		13
Имбретил	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_6-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \cdot 2\text{I}^-$	16
—	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_{18}-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \cdot 2\text{X}^-$	18

очевидно, что для суждения о расстоянии между катионными центрами требуются более точные измерения (на пространственных моделях соединений методом рентгеноструктурного анализа). Однако даже такие методы не дадут истинного значения расстояния между атомами азота в момент их взаимодействия с холинорецепторами.

Необходимо учитывать, что взаиморасположение катионных центров зависит от многих моментов. К ним относятся силы отталкивания одноименных зарядов, силы межмолекулярного взаимодействия (вещество — рецептор), гибкость молекулы миорелаксанта, ее стереоконфигурация, наличие химических группировок, способствующих дополнительной фиксации вещества и т. д.

Так, например Ehrenpreis (1963b) считает, что расстояние между четвертичными атомами азота у d-тубокурарин-хлорида соответствует 7 Å, а не 14 Å.

К сказанному следует добавить, что длина цепи между четвертичными атомами азота может изменять механизм действия веществ. Так, в ряду метониевых соединений было показано, что гексоний и пентаметоний угнетают перво-мышечную передачу по типу d-тубокурарин-хлорида, тогда как декаметоний в первую фазу действия вызывает стойкую деполяризацию (Paton a. Zaimis, 1949). Кроме того, был отмечен антагонизм гексония и пентаметония в отношении декаметония. Отличаются эти соединения друг от друга только расстоянием между четвертичными ато-

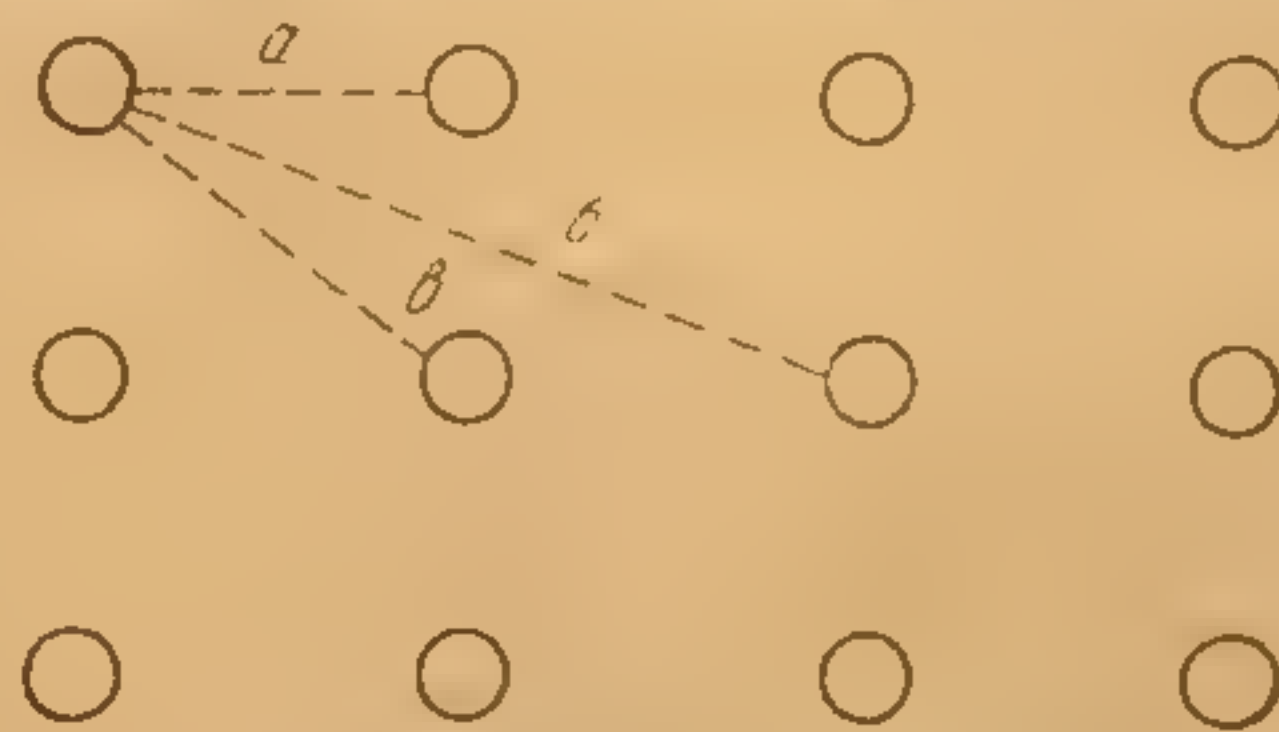


Рис. 25. Возможные варианты (а, б, в) взаимодействия бис-четвертичных аммониевых соединений с холинорецепторами (○) концевой пластинки.

мами азота, что, по-видимому, изменяет условия взаимодействия веществ с рецепторами. Не исключено, что пентаметоний и гексаметоний действуют по типу моно-четвертичных соединений (по «одноточечному принципу»), вступая во взаимодействие со специфическими холинорецепторами только за счет одной ониевой группы. В ряду поли-ониевых соединений при изменении расстояния между катионными центрами в ряду N-этильных производных также может меняться механизм действия веществ (Stenlake, 1963).

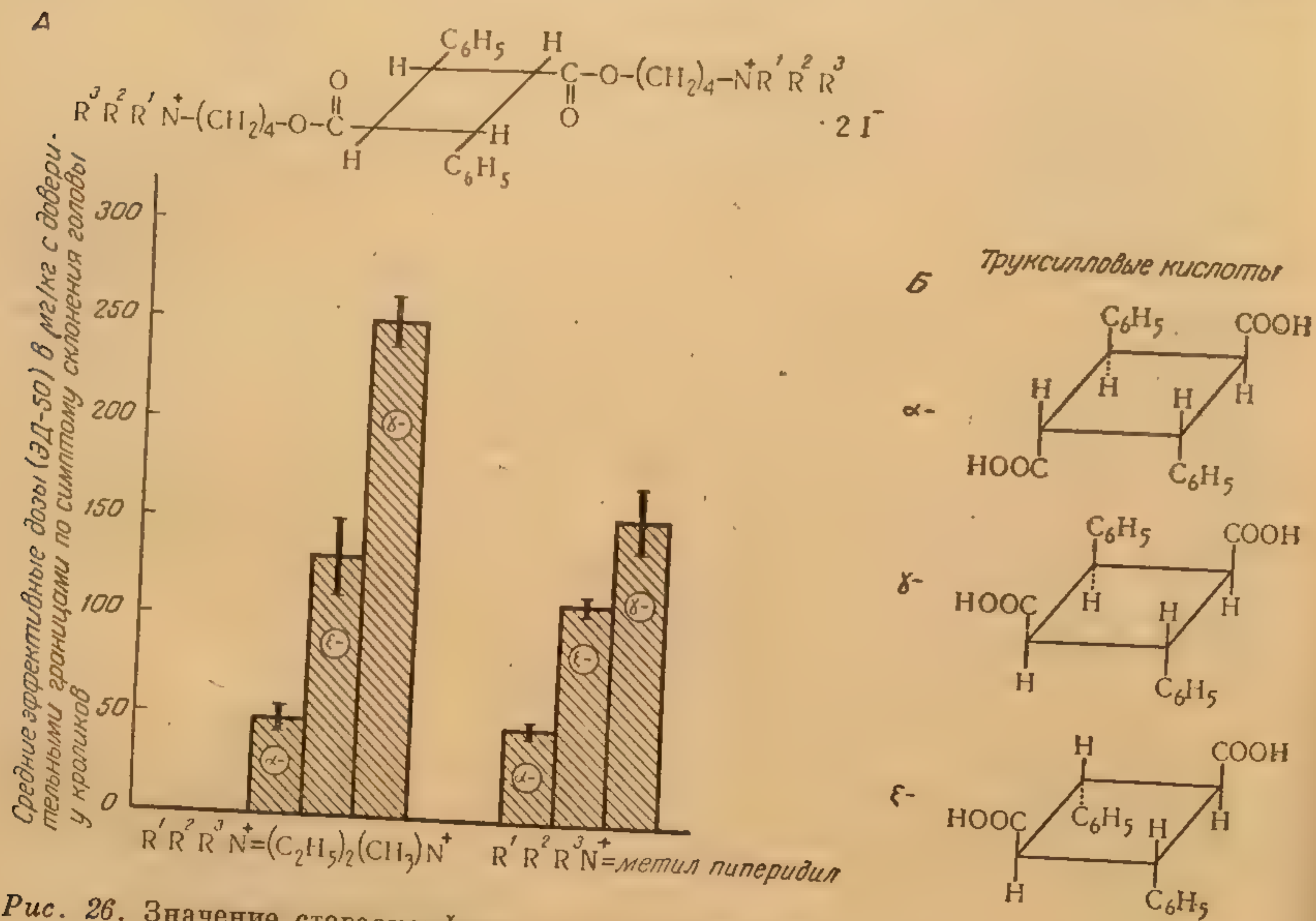


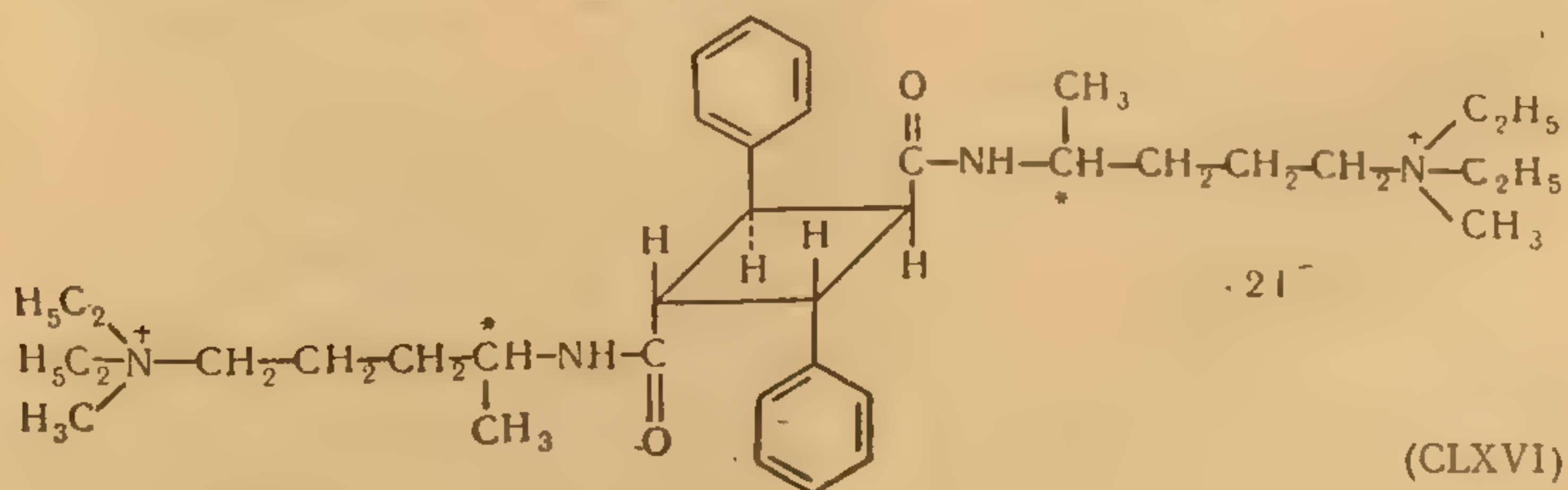
Рис. 26. Значение стереоконфигурации центральной части молекулы для курареподобной активности производных труксилловых кислот (А).
Б — стереоизомерные труксилловые кислоты. Для каждого соединения в столбиках (А) отмечена стереоконфигурация труксилловых кислот α -, γ -, ϵ -.

Активность курареподобных средств в большей степени зависит от характера той части структуры, которая разделяет четвертичные атомы азота. Структура молекулы между катионными центрами может иметь самый различный характер. У одних соединений она представляет собой полиметиленовую цепочку, которая может включать сложноэфирные группировки, атомы

кислорода, серы, азота и т. д. У других миорелаксантов центральная часть молекулы имеет алициклические, ароматические и гетероциклические структуры (см. главу 3). Строение этой части молекулы миорелаксантов влияет не только на их активность и продолжительность действия, но также может сказываться на механизме развития первичного мышечного блока. Уже было отмечено, что в зависимости от строения центральной части молекулы меняется оптимальное для курареподобной активности расстояние между ионными центрами (см. табл. 67).

Важнейшее значение имеет стереоконфигурация всей молекулы и в том числе той ее части, которая разделяет катионные группировки. Можно думать, что для курареподобных средств более благоприятна линейная или близкая к ней конфигурация. Сфероидная конфигурация, по-видимому, наименее удачная форма строения курареподобных средств, если иметь в виду условия их взаимодействия с холинорецепторами. Значение стереоконфигурации центральной части молекулы может быть проиллюстрировано на примере стереоизомеров d-тубокуарина (см. табл. 49), а также бис-четвертичных аммониевых производных труксилловых кислот. На рис. 26 видно, что наиболее эффективными оказались дериваты α -труксилловой кислоты, затем следуют бис-четвертичные соли ε -труксилловой кислоты и наименее активны соединения γ -труксилловой кислоты. По-видимому, у производных α -труксилловой кислоты создаются наиболее благоприятные условия для большего сближения веществ с рецепторами и более полного проявления различных видов межмолекулярных связей.

В ряду бис-аммониевых соединений α -труксилловой кислоты отмечено также влияние стереоизомерии, обусловленной наличием асимметрических атомов углерода в алифатической части молекулы. Так, дийодметилат ди-N(α -метил- δ -диэтиламино)-бутиламида α -труксилловой кислоты (CLXVI, два эквивалентных асимметрических атома углерода отмечены звездочками) был получен в двух стереоизомерных формах. Исходя из известных закономерностей, есть основания полагать, что вещество с более высокой температурой плавления является мезо-формой, а более низкотемпературное соединение представляет собой рацемат.



Проведенные эксперименты свидетельствуют о том, что предполагаемая мезо-форма по курареподобной активности превосходит рацемат примерно в 10 раз (Д. А. Харкевич, 19656, 19666).

Разветвление цепи, соединяющей четвертичные атомы азота, существенно меняет эффективность веществ. Так, по данным Rosnati (1950), присоединение 2—4 метильных групп в молекуле дитилина в α - и особенно в β -положении приводит к заметному уменьшению курареподобных свойств. Сукцинил-бис- α -метилхолин действует подобно дитилину. Сукцинил- β -метилхолин значительно менее эффективен, чем дитилип и по типу действия приближается к d-тубокурарин-хлориду (Vanderhaeghe, 1951).

Исследуя оптические изомеры, Lesser (1961) показал, что $(+)(+)$, $(-)(-)$ и $(+)(-)$ изомеры α -метилхолина действуют по типу декаметония, а $(-)(-)$ и $(-)(-)$ изомеры β -метилхолина аналогично d-тубокурарин-хлориду.

Наличие в цепи фенильных радикалов и их положение также, по-видимому, имеет существенное значение. Такую возможность следует иметь в виду, так как в фенил-сукцинилхолиновой серии было показано, что число фенильных радикалов и их положение меняет не только активность, но и механизм действия веществ (табл.28, стр.110; Bovet, 1959).

Курареподобные свойства зависят также от характера отдельных структурных элементов цепи между опиевыми центрами. В этом плане интересны бис-четвертичные производные амидов труксилловых кислот. В данном случае речь идет о замене соответствующих атомов кислорода в карбоксильных группировках на

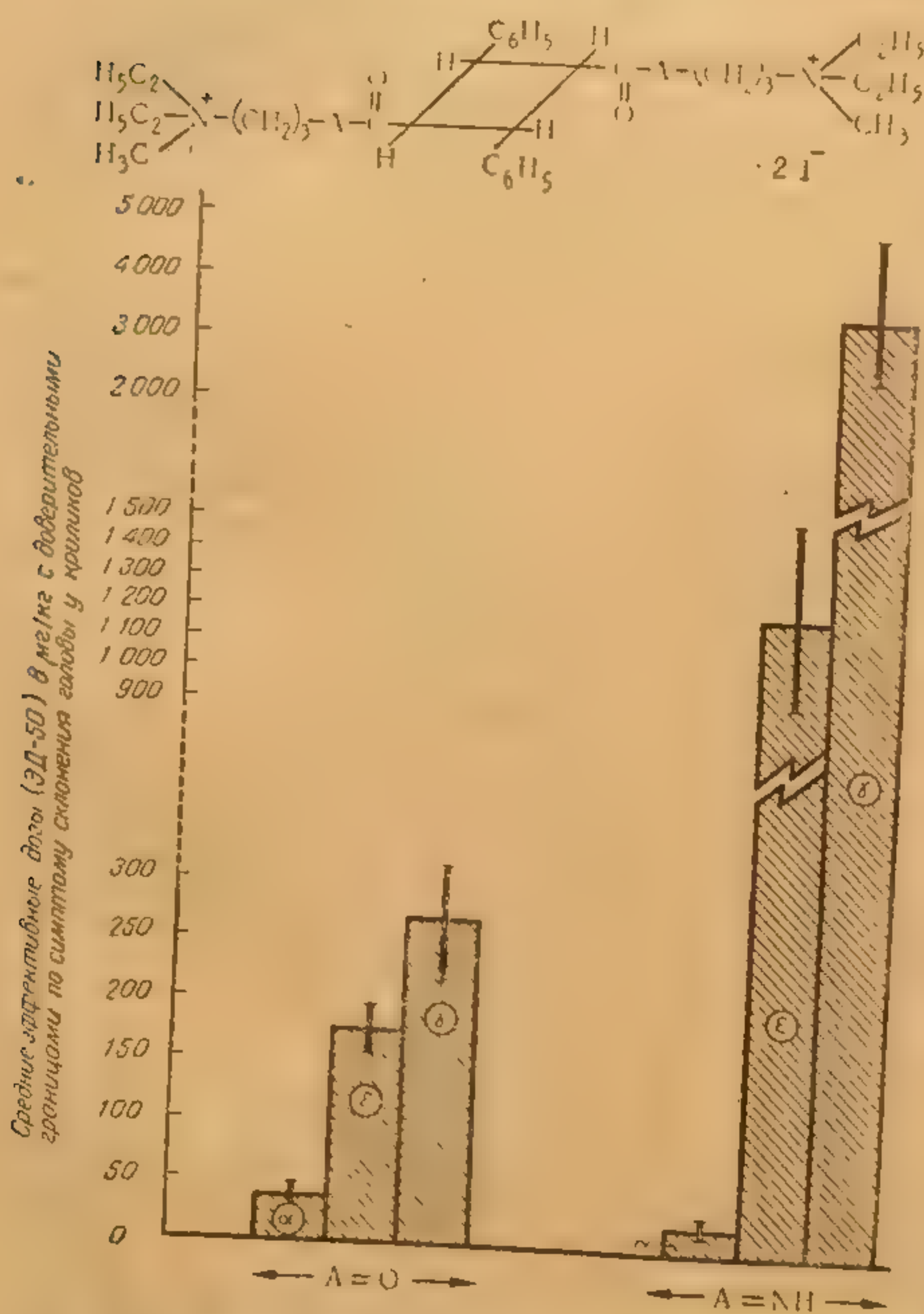


Рис. 27. Значение структуры между катионными центрами для курареподобной активности производных труксилловых кислот.

иминогруппу ($-\text{NH}-$), т. е. о переходе от бис-эфиров труксилловых кислот к соответствующим бис-амидам. Оказывается, что такое замещение приводит к заметному изменению активности веществ. Так, уже было отмечено (см. главу 3), что бис-диэтилметиламмониевое производное амида α -труксилловой кислоты при $n=3$ эффективнее соответствующего эфира примерно в 1,75 раза, в то время как амиды ε - и γ -труксилловой кислоты уступают аналогичным эфирам соответственно в 9,5 и 13,8 раза (рис. 27).

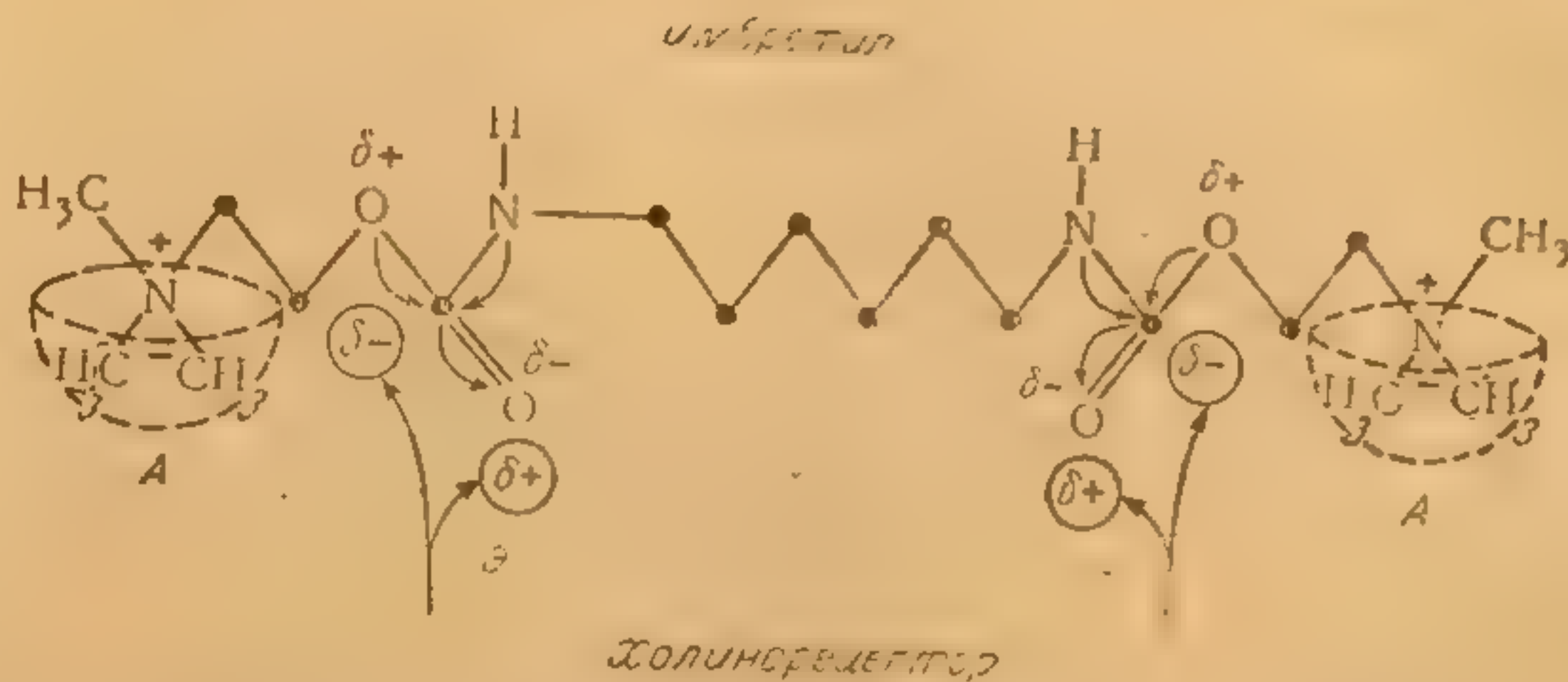
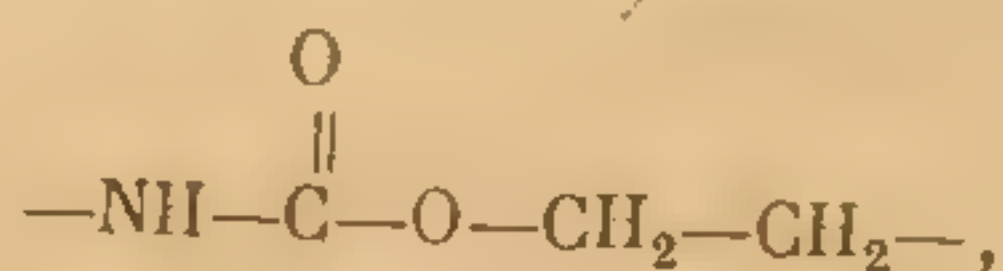


Рис. 28. Возможная схема взаимодействия имбритила с холинорецепторами концевой пластинки. А — анионная и Э — эстератическая структура холинорецептора.

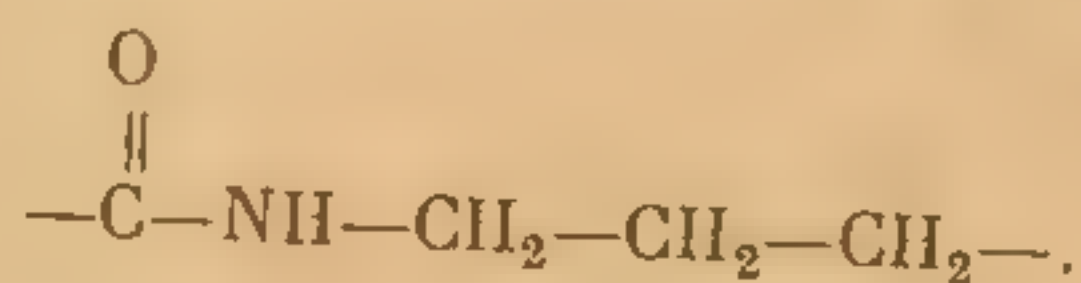
В отношении бис-карбаминилхолинов высказывается предположение о способности их взаимодействовать не только с анионами, но и с предполагаемыми эстератическими участками холинорецепторов (М. Я. Михельсон и Н. В. Хромов-Борисов, 1964; рис. 28). Эта возможность возникает в связи с наличием атома азота, расположенного рядом с карбонильной группой. Последнее благоприятствует сдвигу π -электронов двойной связи к карбонильному кислороду, создавая на нем повышенную плотность электронов. Весьма вероятно, что такие карбонильные атомы кислорода при определенном расположении их в молекуле веществ способны взаимодействовать с предполагаемыми эстератическими участками (в той части холинорецептора, которая имеет частичный положительный заряд). Исходя из этих соображений, авторы считают, что такое кура-

реподобное средство, как имбретил, взаимодействует с рецепторными образованиями в четырех точках, с чем и связывается его высокая активность (рис. 28).

Гипотеза, предложенная для объяснения механизма взаимодействия имбретила с холинорецепторами, не может быть полностью отнесена к исследованным амидам труксилловых кислот. Проведение такой аналогии затрудняется тем, что расстояние между карбонильными группами и четвертичными атомами азота у амидов труксилловых кислот (см. рис. 27) на одну метиленовую группу больше, чем у имбретила. Кроме того, имеется определенное различие во взаимоотношении карбонильных групп с иминогруппой. У имбретила эта часть структуры имеет следующее строение



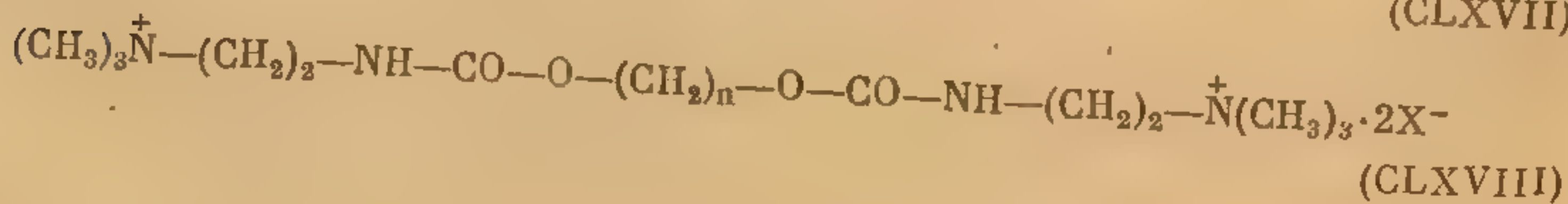
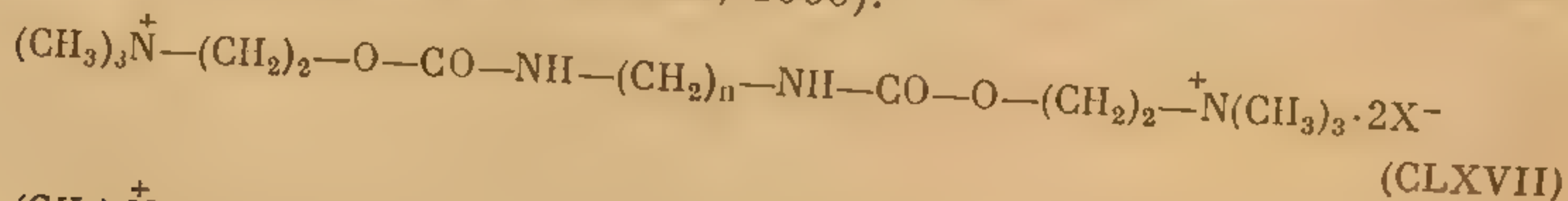
тогда как испытанные амиды труксилловых кислот построены по иному принципу:



Тем не менее обращает на себя внимание тот факт, что бис-четвертичная соль амида α -труксилловой кислоты более эффективна, чем со-ответствующий сложный эфир той же стереоизомерной труксилловой кислоты. По-видимому, сочетание иминогруппы с карбонильной группировкой



сказывается благоприятно, что создает дополнительные возможности фиксации вещества на рецепторных структурах. Однако определенное взаиморасположение NH-групп и карбоксильных группировок по отношению к катионным центрам является весьма существенным. Так, карбаминилхолинов (CLXVII и CLXVIII), чтобы активность понизилась в 25 раз (Cheymol et Bourillet, 1960).



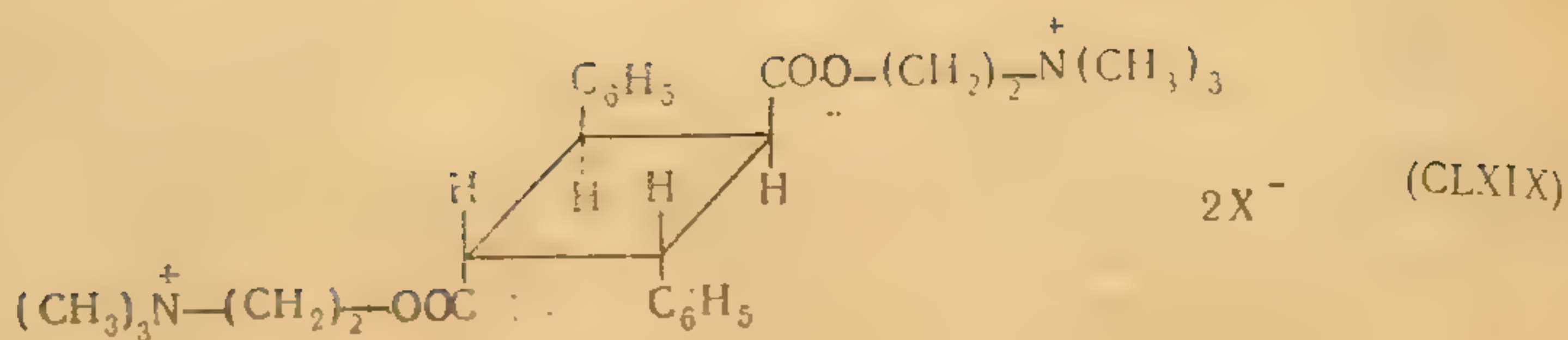
Значение сочетания карбонильных групп с иминогруппами для эффективности веществ проявляется еще и в том, что соотношение активности бис-четвертичных солей сложных эфиров стереоизомерных труксилловых кислот (α , ϵ , γ) отличается от таковой для соответствующих амидов (см. рис. 27). Как уже было отмечено, амиды эффективнее солей соответствующих сложных эфиров только у бис-четвертичных производных α -труксилловой кислоты. Для солей ϵ - и γ -труксилловых кислот имеются обратные взаимоотношения (по активности их амиды значительно уступают сложным эфирам). По-видимому, наличие амидной группировки оказывается благоприятным только в случае достаточного сближения вещества и рецепторных образований. В данном ряду соединений это происходит, очевидно, только у производных α -труксилловых кислот, стереоконфигурация которых обеспечивает более оптимальные условия их взаимодействия с рецептивными субстанциями, чем у бис-четвертичных аммониевых солей других стереоизомерных труксилловых кислот (см. рис. 26).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что взаимодействие курареподобных соединений с холинорецепторами в определенной степени может осуществляться за счет той части молекулы, которая разделяет четвертичные атомы азота.

Характеризуя строение миорелаксантов, специальное внимание следует уделять гибкости молекулы. Зависит она от строения той части молекулы, которая разделяет аммониевые центры. Считается, что гибкие структуры имеют большие возможности для взаимодействия с рецепторными образованиями. Однако гибкая молекула может взаимодействовать с различными по характеру рецепторами и это может быть причиной того, что вещество не будет действовать избирательно. Ригидные структуры, имеющие оптимальную конфигурацию для взаимодействия с рецепторами, обычно обладают более высокой избирательностью действия. Кроме того, такие соединения отличаются большей продолжительностью эффекта.

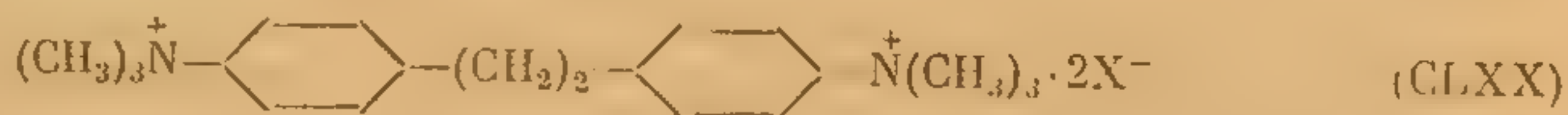
Специального внимания заслуживают исследования, в которых было показано, что изменение характера центральной части молекулы может сказываться не только на эффективности, но и на механизме действия веществ. Так, например, оказалось, что в ряду фенил-сукцинилхолинов характер нервно-мышечного блока зависит от числа фенильных радикалов. Фенил-сукцинилхолин (№ 2, табл. 28, стр. 110) действует по типу декаметония, а дифенил-сукцинилхолины (№ 3 и 4, см. табл. 28) аналогично d-тубокурарин-хлориду (см. Bovet, 1959).

Введение циклических структур в центральную часть соединения также может изменять механизм веществ. Примером может служить бис-триметиламмониевые производные α -труксилловой кислоты (CLXIX; Д. А. Харкевич и Л. А. Кравчук, 1963).



В отличие от соответствующих бис-четвертичных производных алифатических дикарбоновых кислот (сукцинилдихолина или глутарилдихолина), являющихся типичными деполяризующими средствами, соединение CLXIX относится к недеполяризующим миорелаксантам.

Интересные данные были получены Thesleff и Unna (1954) и Randall (1952a). Ими было показано, что замещение части метиленовых групп в молекуле декаметония (XLV, стр. 70) двумя циклогексильными радикалами (CLXX) приводит к образованию недеполяризующего вещества, тогда как введение двух фенильных циклов (CLXXI) не изменяет механизма действия (сохраняются свойства декаметония). Такое различие авторы склонны объяснять тем, что циклогексильные радикалы «не планарны» и в связи с этим препятствуют достаточно тесному сближению вещества с рецептивными образованиями.



Алициклическая структура разделяет четвертичные атомы азота также у циклометона (XCIII, стр. 133), напоминающего по строению и d-тубокурарин-хлорид и декаметоний (Kerp, 1957; Lütringhaus, Kerp a. Preugschas, 1957). Циклометон, по мнению Kerp и соавторов, относится к веществам, действующим аналогично d-тубокурарин-хлориду. Антагонистом циклометона является физостигмин.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что от характера структуры, разделяющей четвертичные атомы азота, зависит не только активность и продолжительность эффекта, но и механизм действия миорелаксантов.

Курареподобные свойства в значительной степени связаны также с липофильно-гидрофильным балансом (Paton, 1956; Cavallito, 1959a, b, 1962; Cavallito a. Gray, 1960). В данном случае имеется в виду соотношение липофильных и гидрофильных группировок в

молекуле веществ. Считается, что преобладание в молекуле липофильных структур (к ним относятся алкановая цепочка, алкильные радикалы при четвертичных атомах азота, ароматические системы и др.) повышает активность курареподобных веществ. Липофильность способствует дополнительной фиксации вещества на липонидных структурах субсинаптической мембраны. По-видимому, желательным является сочетание липофильности и относительной «планарности» структурных элементов молекулы. При этом создаются особенно благоприятные условия для наиболее тесного сближения вещества с рецептором и проявления различных видов межмолекулярных сил. Кроме того, липофильные структуры уменьшают гидратацию молекулы, что, по-видимому, также облегчает адсорбцию веществ на холинорецепторах.

Таким образом, эффективность курареподобных средств зависит от многих факторов, характеризующих химическое строение и физико-химические свойства веществ. Однако выбор наиболее оптимальных параметров при синтезе курареподобных средств осуществляется в известной степени эмпирически. Последнее связано с тем, что структура холинорецепторов до сих пор остается невыясненной. Тем не менее некоторые данные и предположения на этот счет имеются. В общих чертах результаты подобных исследований изложены в следующем разделе.

О строении холинорецептивных структур

Значительное число исследований в этой области было выполнено Chagas и сотрудниками (обзор работ см. у Chagas, 1959a, b, 1962). Используя радиоактивные (C^{14}) курареподобные вещества пиролаксон и диметил-d-изохондодендрии диметилйодид, из электрического органа электрического угря (*Electrophorus electricus* L.) удалось выделить макромолекулярную субстанцию, на которой особенно интенсивно адсорбировались испытуемые миорелаксанты. По данным Chagas и сотрудников, эта рецептивная субстанция относится к кислым мукополисахаридам. Думать, что подобные структуры входят в состав холинорецепторов концевых пластинок скелетных мышц особых оснований нет. Больше данных за то, что кислые мукополисахариды участвуют в построении специфических рецепторов („sites of loss“; Chagas, 1961, 1962).

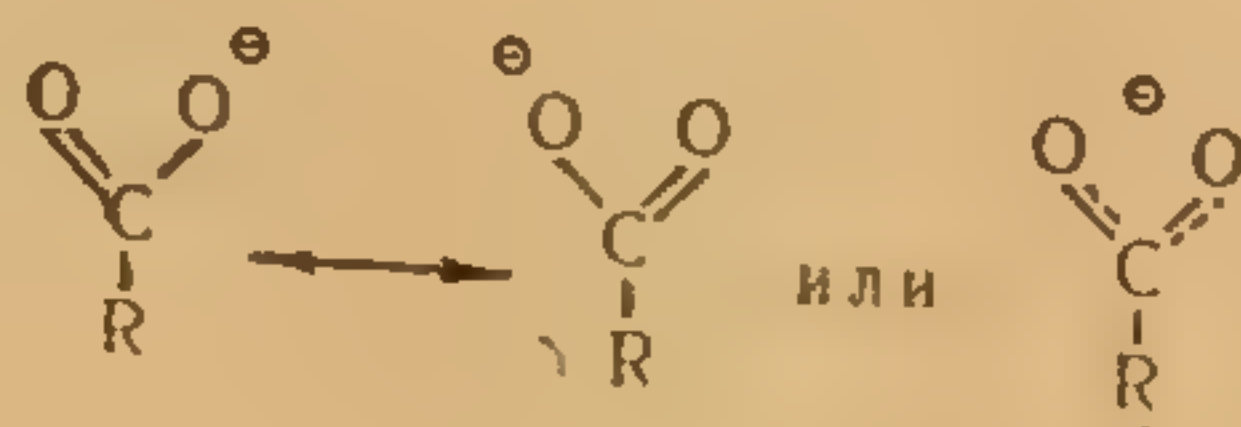
Высказывается также предположение о белковой природе холинорецепторов (Nachmansohn, 1959, 1963).

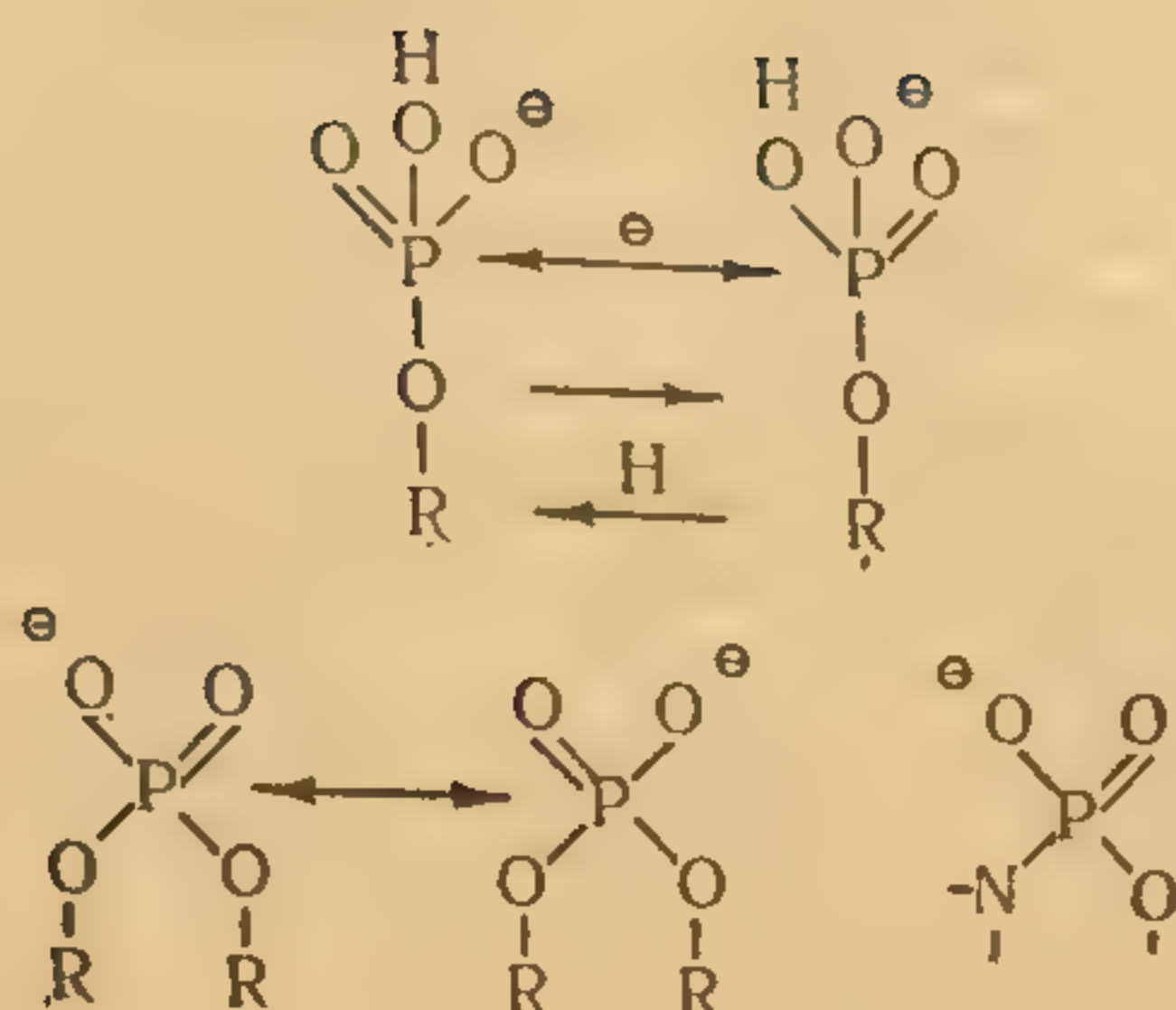
Ehrenpreis (1960, 1962, 1963a, b) с помощью d-тубокурарин-хлорида выделил из электрического органа электрического угря белковую структуру. Выраженная тропность d-тубокурарин-хлорида к этому протеину позволила высказать предположение о сходстве последнего с холинорецепторами. Однако в дальнейшем было показано, что преципитация белка наблюдается также при применении анестетиков, аминазина, димедрола и других веществ, т. е. не является специфичной для d-тубокурарин-хлорида. Вместе с тем избирательно действующие холинергические средства — ацетилхолин, карбахолин, декаметоний и прозерин, практически не связываются с полученной макромолекулярной субстанцией. Таким образом, имеется вполне очевидное различие между белком из электрического органа и холинорецептивной структурой. Кроме того, было установлено, что белковая структура, выделенная Ehrenpreis, неомогенна. Она состоит из ряда белковых фракций, которые по сравнению с другими белковыми компонентами ткани электрического органа не проявляют особой избирательности к связыванию d-тубокурарин-хлорида (Beuchok, 1965).

Ehrenpreis (1963b) отметил, что d-тубокурарин-хлорид в опытах *in vitro* довольно активно взаимодействует с хондроитинсульфатом и нуклеиновыми кислотами.

Из седалищного нерва лягушки и собаки Nett и Friess (1962) выделили белковые структуры, связывающие d-тубокурарин-хлорид, декаметоний, гексаметоний, сукцинилхолин и пиролаксон. Идея этой работы основывалась на данных ряда исследований, в которых было установлено наличие пресинаптического компонента в действии курареподобных средств. В связи с этим и возникла мысль о наличии в концевых разветвлениях нервных волокон специальных рецептивных образований, на которых могут фиксироваться вещества типа d-тубокурарин-хлорида.

По мнению Savallito (1962), анионные центры холинорецепторов образуются за счет кислотных радикалов, в роли которых могут выступать: а) карбоксильные группировки (дикарбоновых аминокислот, производных глюкуроновой кислоты, металлопорфирина и т. п.), б) кислотные радикалы фосфорной кислоты и ее производных (сложные моно- и полиэфиры, а также эфиры — амиды фосфорной кислоты; см. схемы), в) группировки сульфоновой и серной кислот (цистеиновая кислота, производные сложных эфиров серной кислоты).





Производные карбоновых и фосфорных кислот широко представлены в мышцах и энзимных системах. Меньше сведений имеется в отношении распределения и функции сульфатов и, в частности, сульфолипидов.

Высказывается предположение, что одним из компонентов рецептора может быть аденозинтрифосфорная кислота (АТФ). Следует также иметь в виду, что многие коферменты являются дериватами сложных эфиров фосфорной кислоты.

Применительно к этой точке зрения заслуживают внимания данные Н. Б. Высоцкой (1957), которой было показано, что АТФ в дозе 2—4 мг/кг в $1\frac{1}{2}$ —2 раза уменьшает продолжительность нервно-мышечного блока, вызываемого у кошек дитилином, но не влияет на эффективность кураре.

Ряд интересных данных был получен в отношении других холинорецепторов. Так, например, Т. М. Турпаеву (1962) из тканевого гомогената сердца лягушки удалось выделить субстанцию, содержащую сульфгидрильные группы, которую автор расценивает как рецепторный белок, имеющий, по-видимому, непосредственное отношение к м-холинорецепторам сердца. Т. М. Турпаев считает, что сульфгидрильные группы являются основной реакционной группировкой анионных центров м-холинорецепторов. Кроме того, имеются данные о том, что угнетение передачи возбуждения в вегетативных ганглиях с помощью фармакологических веществ может сопровождаться блокированием сульфгидрильных групп (см. Д. А. Харкевич, 1962б).

Значение сульфгидрильных групп для механизма действия курареподобных средств недостаточно ясно. По данным И. В. Комиссарова (1962б), полученным в опытах на кошках, донатор сульфгидрильных групп унитиол не влияет на блокирующее действие недеполяризующих средств d-тубокурарин-хлорида и диплацина. Вместе с тем эффективность средств миорелаксантов — дитилина и декаметония — под влиянием унитиола в небольшой степени снижалась. Более отчетли-

вый результат был получен с ингибиторами сульфгидрильных групп. Так, например, сульфат кадмия в относительно небольших дозах устраняет угнетение нервно-мышечной передачи, вызванное диплацином или d-тубокурарин-хлоридом. В меньшей степени выражен антагонизм унитиола в отношении диптиллина и декаметония. По мнению автора, тиоловые яды и курареподобные средства взаимодействуют с различными функциональными группировками одних и тех же холинорецепторов. При этом тиоловые яды, по-видимому, нарушают условия взаимодействия миорелаксантов с холинорецепторами концевой пластинки.

К сожалению, исследования, посвященные выяснению природы холинорецептивных структур, весьма немногочисленны и результаты их более чем скромны. Вместе с тем это направление весьма перспективно, так как знание химической структуры и физико-химических свойств холинорецепторов разъяснит многие вопросы, касающиеся механизма действия курареподобных средств, и сделает более направленным и продуктивным синтез новых, более совершенных лекарственных препаратов.

след
извес
(«вн
фуза
печн
ным
не

Smi
но

мис
с у
Эта
ном
Кр
ри
ко
вер

ре
око

ГЛАВА ПЯТАЯ

О влиянии курареподобных средств на иннервацию мышечных веретен

При анализе действия курареподобных средств на скелетные мышцы следует иметь в виду влияние этих веществ на мышечные веретена. Как известно, скелетные мышцы, помимо основной массы экстрафузальных («вневеретенных») миофибрилл, включают и так называемые интрафузальные («внутриверетенные») волокна. Последние образуют мышечные веретена (рецепторы растяжения), которые вместе с сухожильными рецепторами телец Гольджи контролируют функциональное состояние мышц.

По имеющимся данным (Barker, 1948; Granit, 1955; Boyd, 1962; Smith, 1963; Matthews, 1964), мышечное веретено состоит из 4—6 поперечнополосатых волокон (рис. 29; Barker, 1948).

Boyd (1962) считает, что имеется две разновидности интрафузальных миофибрилл (рис. 30). Одна из них представляет собой мышечные волокна с утолщением в центральной части, в которой находится скопление ядер. Эта несократимая часть волокна называется ядерной сумкой. В отдельном мышечном веретене кошки содержится примерно два таких волокна. Кроме того, описан второй тип интрафузальных волокон. Они характеризуются последовательным расположением ядер (в виде цепочки). У кошки обнаружено порядка четырех подобных миофибрилл в одном веретене.

Обе группы интрафузальных волокон имеют афферентную и эфферентную иннервацию (см. рис. 39; Boyd, 1962). Чувствительные окончания принято подразделять на первичные — рецепторы ядер-

ной сумки, или аннулоspirальные окончания, и вторичные — рецепторы миотрубки. Аfferентные волокна обоих типов рецепторов осуществляют передачу аfferентных импульсов в спинной мозг к α -мотонейронам (рис. 31; Hammond, Merton a. Sutton, 1956). Волокна, отходящие от первичных рецепторных окончаний, образуют моносинаптическую дугу, а от вторичных — по-видимому, полисинаптическую. Эти пути связаны также с вышележащими отделами центральной нервной системы.

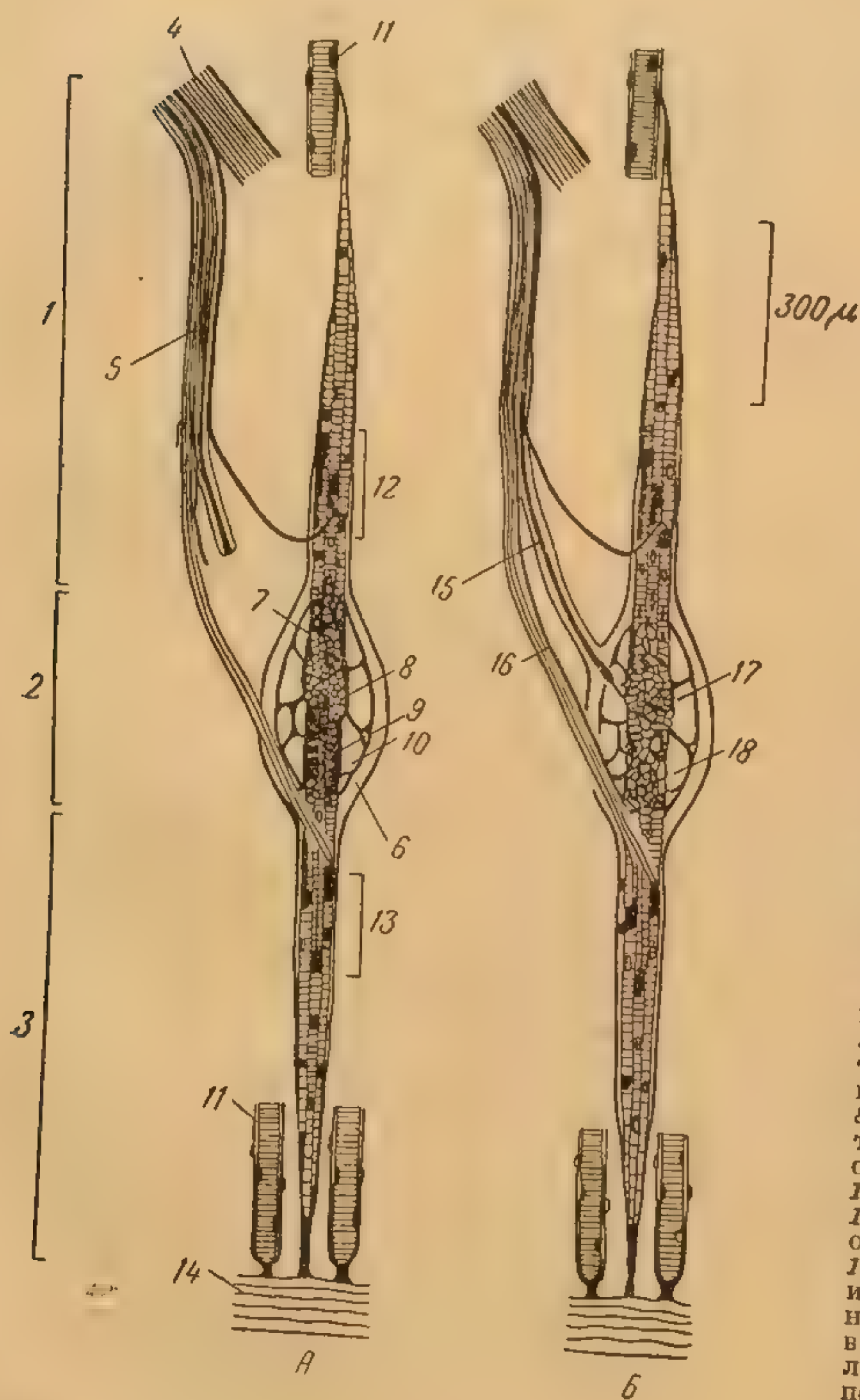


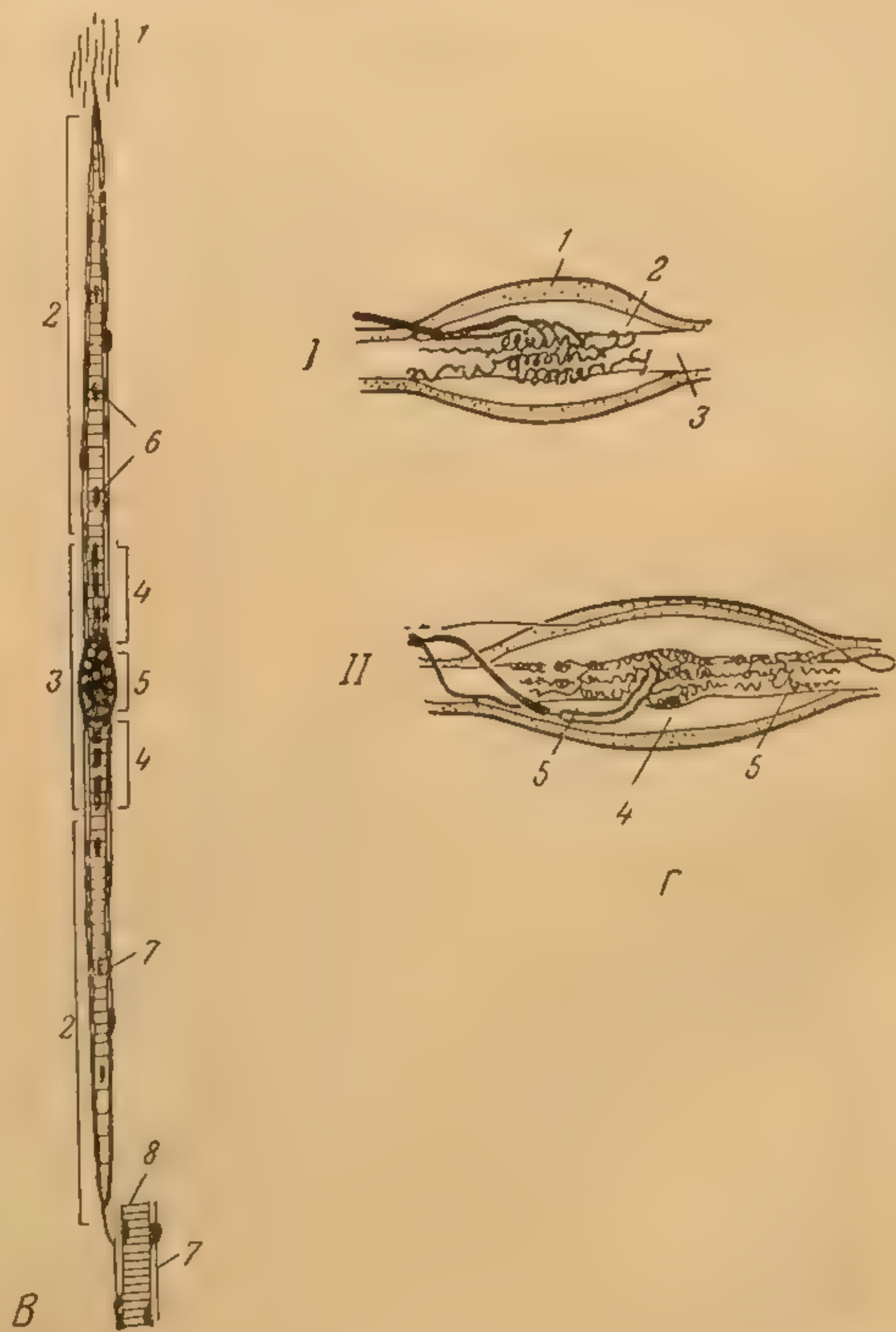
Рис. 29. Схема строения и иннервации мышечного веретена кролика (по Barker, 1948)

А — двигательная иннервация. Концевые пластинки представлены черными дисками. Б — то же веретено с добавлением чувствительной иннервации, представленной одним первичным и одним вторичным окончаниями. Периферические участки укорочены примерно до $\frac{1}{3}$ своей длины. 1 — проксимальный конец; 2 — центральный участок; 3 — дистальный конец; 4 — смешанный нерв, идущий внутри мышцы; 5 — смешанный нерв, идущий к веретену (чувствительные волокна обрезаны); 6 — капсула; 7 — осевая оболочка; 8 — ядерная сумка; 9 — область миотрубки; 10 — лимфатическая полость с соединительнотканными мостиками; 11 — экстрафузальное мышечное волокно; 12 — моторные концевые пластинки одиночного толстого нервного волокна; 13 — моторные концевые пластинки, иннервируемые тремя тонкими волокнами; 14 — апоневроз; 15 — первичное волокно в толстой эндоневральной оболочке; 16 — вторичное волокно; 17 — первичное окончание; 18 — вторичное окончание.

Эфферентная моторная иннервация представлена тонкими миелинизированными γ -волоками. Boyd считает, что для каждой из двух разновидностей интрафузальных миофибрилл имеются специальные моторные волокна (γ_1 и γ_2). Они участвуют в образовании нервно-мышечных синапсов интрафузальных мышечных волокон (см. рис. 30). Более подробные сведения и литературные данные о морфологии и физиологии мышечных веретен приведены в монографии Granit (1955), в обзоре Matthews (1964), в трудах симпозиума по рецепторам скелетных мышц¹ и др.

¹ Symposium on Muscle Receptors, 1962, Hong Kong University Press.

В — схема строения одного интрафузального мышечного волокна. Каждый периферический участок укорочен примерно до $\frac{1}{3}$ своей длины. 1 — перимизий; 2 — периферический участок; 3 — центральный участок; 4 — область миотрубки; 5 — ядерная сумка; 6 — центральные ядра; 7 — сарколемма эндомизий; 8 — экстрафузальное мышечное волокно. Г — схематические изображения центральных участков двух мышечных веретен из промежуточной головки четырехглавой мышцы кролика, иллюстрирующие типы чувствительной иннервации, I — простой тип, имеющий только первичное окончание; II — сложный тип с одним первичным и двумя вторичными окончаниями. Интрафузальный мышечный пучок обозначен только контуром, а область ядерной сумки специально изображена излишне выпуклой. 1 — капсула; 2 — лимфатическая полость; 3 — интрафузальный мышечный пучок; 4 — первичное окончание; 5 — вторичное окончание.



Курареподобные средства деполяризующего и недеполяризующего типа действия блокируют передачу возбуждения с моторных γ -волокон на интрафузальные мышечные волокна. Принцип их действия, по-видимому, аналогичен тому, который известен для нервно-мышечной передачи в отношении экстрафузальных миофибрилл. Такое сходство, очевидно, обусловлено тем, что передача импульсов с первичных окончаний на мышечные волокна веретен осуществляется при участии холинэргического медиатора. Об этом говорят многие факты, и в том числе способность

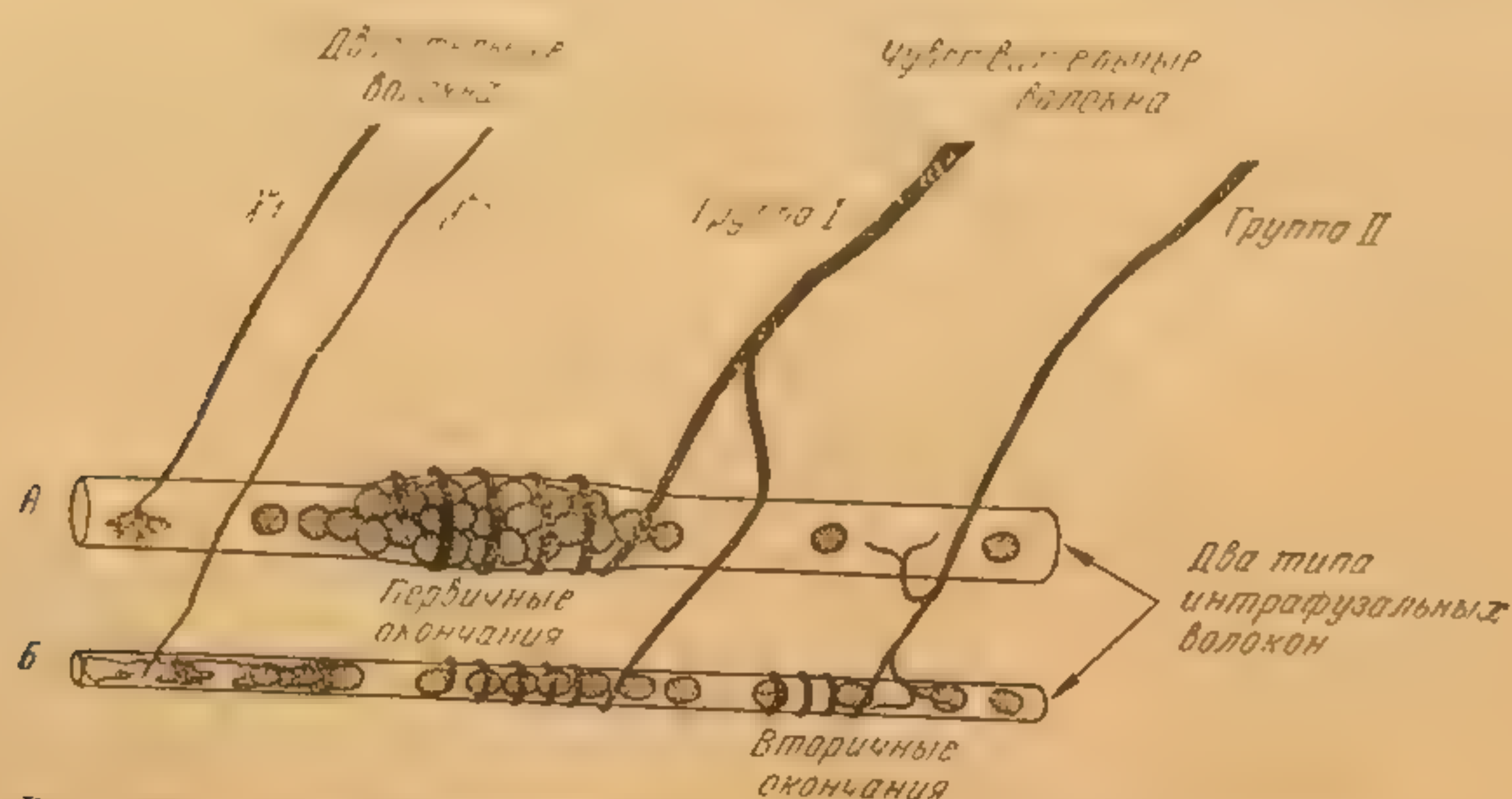


Рис. 30. Схема эфферентной и афферентной иннервации интрафузальных мышечных волокон (по Barker, 1962).
А — мышечное волокно с ядерной сумкой; Б — мышечное волокно с последовательным расположением ядер (в виде цепочки). Изображена только центральная часть интрафузальных мышечных волокон.

курареподобных средств блокировать передачу возбуждения с γ -волокон на миофибриллы веретен. Кроме того, установлено, что концевые пластинки интрафузальных волокон содержат холинэстеразу. Антихолинэстеразные средства прозерин и физостигмин облегчают нервно-мышечную передачу и являются антагонистами недеполяризующих миорелаксантов. Деполяризующие средства первоначально стимулируют концевые пластинки, вызывая сокращение интрафузальных волокон. Затем наступает блок.

В большинстве случаев концевые пластинки интрафузальных волокон по сравнению с экстрафузальными обладают несколько меньшей чувствительностью к блокирующему действию курареподобных средств. Это различие больше выражено для дитилина и других деполяризующих веществ, чем для недеполяризующих миорелаксантов.

Курареподобные вещества оказывают выраженное влияние и на чувствительные образования мышечных веретен. Под их влиянием су-

щественно изменяется интенсивность импульсации в афферентных волокнах мышечных веретен. Так, деполяризующие миорелаксанты — дитилин и декаметоний, подобно ацетилхолину, заметно повышают частоту разрядов в афферентных волокнах, идущих от первичных и в меньшей степени от вторичных рецепторов (Hunt, 1952; Granit, Scoglund a. Thesleff, 1953; Eldred, Fijimori a. Tokizane, 1957; Henatsch a. Schulte, 1958a, d; Henatsch, Schulte a. Busch, 1959; Fujimori, Tokizane a. Eldred, 1959; Fujimori a. Eldred, 1961; Brinling a. Smith, 1960; Henatsch, Langrehr a. Schnlte, 1960; Henatsch, 1962; Verhey a. Voorhoeve, 1963). На рецепторы Гольджи эти вещества не влияют.

Относительно причины усиления афферентной иннервации существует несколько точек зрения (Paton, 1958; Smith, 1963). Granit с соавторами (Granit, Skoglund a. Thesleff, 1953; Granit, 1955) считают, что деполяризующие миорелаксанты оказывают прямое возбуждающее действие на рецепторы интрафузальных волокон. Такое предположение было высказано главным образом по аналогии с тем, что дитилин оказывает стимулирующее влияние на хеморецепторы каротидного синуса. Однако более вероятным кажется представление о том, что возбуждение рецепторов возникает вторично в результате сокращения интрафузальных мышечных волокон, вызванного дитилином, декаметонием или ацетилхолином (Hunt, 1952; Smith a. Eldred, 1960).

В обстоятельном обзоре Smith (1963) обращается внимание на то, что определенную роль может играть освобождение калия под влиянием деполяризующих веществ, а также стимулирующее влияние последних на симпатические ганглии. Действительно, в эксперименте на изолированной *m. tenuissimus* кошки было показано, что повышение содержания ионов калия в питательном растворе сопровождается выраженным увеличением частоты разрядов в афферентных волокнах (Lippold, Nicholls a. Redfearn, 1960). Что касается значения адренергических влияний, то они проявляются следующим образом. Если раздражать поясничные

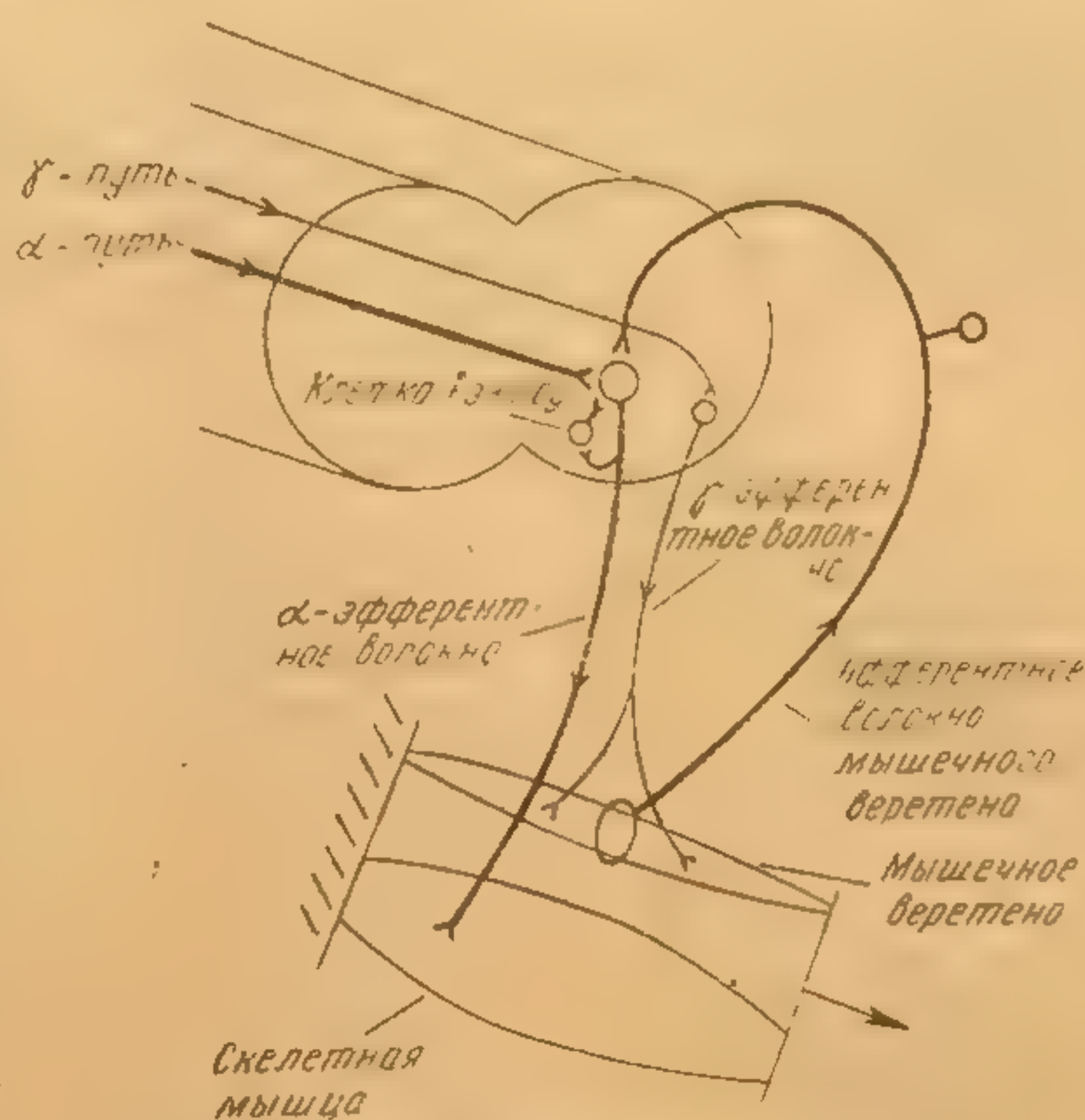


Рис. 31. Схема рефлекса растяжения.

симпатические волокна, то частота разрядов в афферентных волокнах несколько возрастает (Eldred, Schnitzlein a. Buchwald, 1960; Hunt, 1960). В тех же исследованиях было отмечено, что аналогичный эффект наблюдается при введении адреналина или норадrenalина (см. также Paintal, 1959; 1964; Peruzzi, Staderini a. Procacci, 1961). Влияние адреномиметических средств объясняется их прямым действием на рецепторные образования и возможно также изменениями в кровоснабжении мышц.

Учащение деполяризующими средствами афферентных разрядов усиливается антихолинэстеразными средствами (Brinling a. Smith, 1960) и предупреждается d-тубокурарин-хлоридом и другими недеполяризующими миорелаксантами (Hunt, 1952; Granit, Skoglund a. Thesleff, 1953; Henatsch a. Schulte, 1958b; Jenkinson, 1960; Smith a. Kacse, 1962).

Недеполяризующие курареподобные средства типа d-тубокурарин-хлорида могут несколько снижать частоту афферентных разрядов, возникающих в рецепторных образованиях мышечных веретен (Henatsch a. Schulte, 1958a). Однако Smith (1960) отмечает, что эти изменения, судя по характеру тонической импульсации в опытах на перво-мышечном препарате лягушки, незначительны.

Состояние рецепторных образований мышечных веретен оказывает выраженное влияние на некоторые функции спинного мозга. Так, например, применение дитилина или декаметония, усиливающих афферентную импульсацию, активирует α -мотонейроны. Особенно выражено это влияние в отношении тонических мотонейронов.

Для деполяризующих миорелаксантов характерна их способность угнетать моносинаптические рефлексy (Ginzel, Klupp, Stormann u. Werner, 1952, 1953; Eldred, Fujimori a. Tokizane, 1957; Henatsch a. Schulte, 1958c; Fujimori, Tokizane a. Eldred, 1959; Fujimori a. Eldred, 1961; Landgren a. Henatsch, 1962; Henatsch, 1962). Периферическое происхождение этого эффекта было доказано следующим образом. Если механическим путем вызывать сухожильный рефлекс или электрическими импульсами раздражать задние корешки или центральные отрезки нервных волокон, иннервирующих мышцы, то угнетение моносинаптических рефлексов после введения деполяризующих средств возникает только при условии сохранения афферентных путей. При предварительной деафферентации спинного мозга (например, его люмбального отдела путем перерезки всех задних корешков) никакого угнетения моносинаптических рефлексов ни дитилин, ни декаметоний не вызывают (Eldred, Fujimori a. Tokizane, 1957; Henatsch u. Schulte, 1958c; Fujimori, Tokizane a. Eldred, 1959; Henatsch, Schulte u. Busch, 1959; В. К. Муратов, 1963в). В то же время перерезка передних корешков спинного мозга не сказывается на способности деполяризующих миорелаксантов блокировать моносинаптические пути.

Приве
синаптическ
вля дитилин
мышечных
ских реф
установлен
может име
(Smith, 19
Таким
влияние на
что в сво
рующих

Приведенные данные свидетельствуют о том, что угнетение моно-
синаптических рефлексов является результатом рефлексорного дейст-
вия дитилина и декаметония, связанного с возбуждением рецепторов
мышечных веретен. Вместе с тем принципы торможения моносинаптиче-
ских рефлексов деполаризующими миорелаксантами окончательно не
установлены. Высказывается предположение, что определенную роль
может иметь субсинаптическое, а также пресинаптическое торможение
(Smith, 1963; Voorhoeve a. Verhey, 1963).

Таким образом, курареподобные средства оказывают выраженное
влияние на эфферентную и афферентную иннервацию мышечных веретен,
что в свою очередь сказывается на активности мотонейронов, контроли-
рующих функцию экстрафузальных мышечных волокон.

О выделении гистамина под влиянием курареподобных средств

Помимо избирательного влияния на нервно-мышечную передачу, курареподобные средства могут вызывать и некоторые побочные эффекты, связанные с освобождением гистамина, угнетением вегетативных ганглиев, возбуждением или блокированием м-холинорецепторов и т. д.

Освобождение активного гистамина наблюдается при применении многих курареподобных препаратов. В отдельных случаях это имеет весьма выраженный характер и сопровождается снижением артериального давления, острым бронхоспазмом и другими эффектами, типичными для действия гистамина.

Способность курареподобных веществ приводить к освобождению гистамина исследуется как в эксперименте на животных, так и при клиническом применении мпорелаксантов. Особенно большой интерес представляет непосредственное определение содержания гистамина в крови. Для этих целей может быть использована спектрофотометрическая методика (Code a. McIntire, 1956; Westgate a. Bergen, 1962), а также биологический принцип определения гистамина. В последнем случае обычно используют изолированную подвздошную кишку морской свинки, обладающую особенно высокой чувствительностью к гистамину (MacIntosh a. Paton, 1949; Born a. Vane, 1952; Adam, Hardwick a. Spencer, 1957; Paton, 1957). Для идентификации гистамина можно воспользоваться противогистаминными средствами (димедролом, неоантерганом и др.), которые предупреждают действие гистамина на ileum морской свинки. Возможно также определение гистамина в моче.

Одним из распространенных критериев, позволяющих судить об интенсивности выделения гистамина у животных, является гипотензия (MacIntosh a. Paton, 1949; Paton, 1951, 1957, 1959). Опыты обычно проводят на кошках, наркотизированных хлоралозой. Депрессорный эффект,

как правило, развивается после латентного периода в 20—30 секунд. Последний в значительной степени обусловлен временем, необходимым для освобождения гистамина. После латентного периода артериальное давление быстро понижается. Затем может наблюдаться некоторое повышение уровня артериального давления, которое вновь сменяется гипотензией (рис. 32; Paton, 1959). У эвисцерированных кошек гипотензивный эффект выражен особенно сильно (MacIntosh a. Paton, 1949).

Следует учитывать, что некоторые курареподобные средства обладают ганглиоблокирующими или (и) антихолинэстеразными свойствами и благодаря им могут снижать артериальное давление. Для того чтобы исключить такую возможность, предварительно вводят большие дозы атропина и ганглиоблокирующих средств (никотина, гексония и т. п.). Если на таком фоне миорелаксанты после латентного периода вызывают депрессорную реакцию, есть основания считать, что это связано с освобождением гистамина. Дополнительным подтверждением служит антагонизм с противогистаминными средствами, которые частично уменьшают гипотензивное действие веществ, способствующих выделению гистамина.

Весьма показательный результат дает внутрикожное введение гистаминергических веществ (Comroe a. Dripps, 1946; MacIntosh a. Paton, 1949). У человека испытуемые вещества инъецируют в кожу волярной поверхности предплечья в объеме 0,02—0,04 мг (при pH 6,8—7,2). Для сопоставления можно использовать раствор гистамина ($1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-6}$). При выделении гистамина на месте введения вещества образуется волдырь и воспалительная реакция (рис. 33; Foldes, Wolfson a. Sokoll, 1961). При необходимости сравнительной оценки ряда веществ площадь волдыря измеряется с помощью миллиметровой бумаги (по Bain, Broadbent a. Warin, 1949) либо путем взвешивания вырезанных кусочков бумаги, соответствующих площади волдыря.

Обычно вещества инъецируют в 2—3 участка кожи предплечья. Для контроля используют 0,9% раствор натрия хлорида. Повторное введение можно делать не ранее чем через 3—4 дня, так как только через этот срок восстанавливается чувствительность к курареподобным средствам. Последнее типично и для других соединений, способствующих освобождению гистамина. Не исключено, что подобная рефрактерность связана с истощением депо гистамина в области инъекций веществ, так как чувствительность к гистамину при этом не утрачивается. Ежедневное введение гистамина сопровождается довольно постоянным эффектом. Предварительный прием противогистаминных средств предупреждает развитие кожной реакции, связанной с освобождением гистамина.

О способности веществ приводить к освобождению активного гистамина можно судить также по развитию бронхоспазма (у морских свинок), усилению секреции желудочного сока, повышению моторики

кишечника, появлению отека и зуда кожи, по выделению гистамина из перфузируемых тканей (кожи, мышц и др.), повышению гематокрита, дегрануляции тучных клеток, увеличению лимфотока и т. д.

Так, в 1939 г. Alam и соавторы (Alam, Anrep, Borsoum, Wieninger, 1939) при введении кураре обнаружили освобождение гистамина из ске-

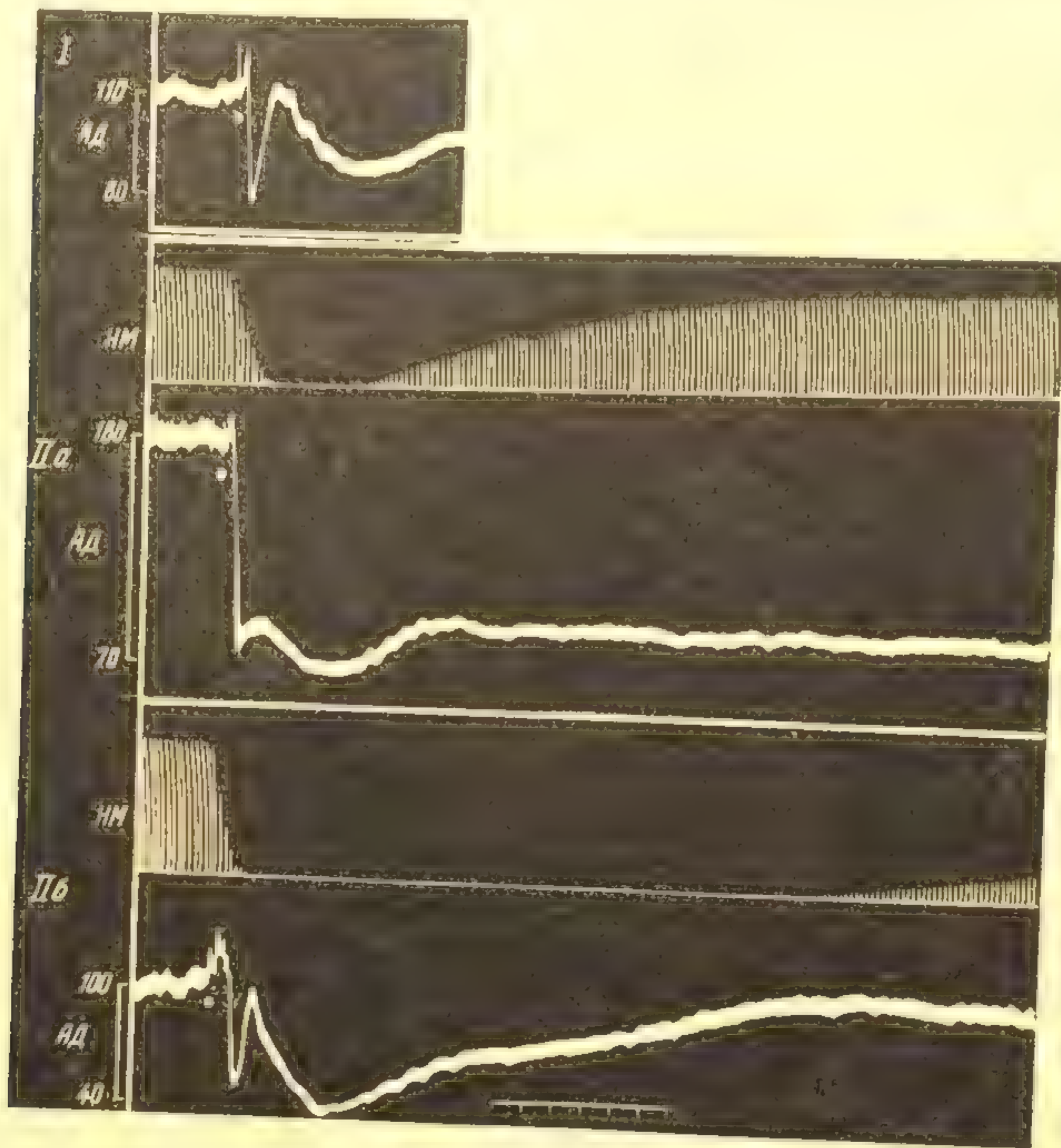


Рис. 32. Влияние d-тубокурарин-хлорида на артериальное давление (АД) и передачу возбуждения с седалищного нерва на переднюю большеберцовую мышцу (ИМ).

I — после введения 0,3 мг кг d-тубокурарин-хлорида (момент инъекции отмечен кружком), IIa — после введения 0,6 мг кг d-тубокурарин-хлорида; IIb — через 95 минут вторичное введение d-тубокурарин-хлорида в дозе 0,6 мг кг. Опыты I и II проведены на кошках, наркотизированных хлоралезом. d-Тубокурарин-хлорид вводился внутривенно. Шкала времени дана в минутах, артериальное давление — в миллиметрах ртутного столба. Седалищный нерв раздражался с частотой 1 стимул в 10 секунд.

кислотных мышц
кору (1947).
вызывает зам
артериальног
Foldes, 1957)
1957). У ряда
гистамина в
местные реак
1946; MacIn

Рис. 33. Ко
на интраде
дение d-ту
рида (А),
раствора х
(Б) и токс

В экс
хлорид в
(Rocha e
a. Schild
может бы
1941), ус
людаться
тока (Ра
Для
эффекта
хлорида
ния ост
Дим
обладает
Intosh
Perry

кишечника, появлению отека и зуда кожи, по выделению гистамина из перфузируемых тканей (кожи, мышц и др.), повышению гематокрита, дегрануляции тучных клеток, увеличению лимфотока и т. д.

Так, в 1939 г. Alam и соавторы (Alam, Anger, Borsoum, Wieninger, 1939) при введении кураре обнаружили освобождение гистамина из ске-

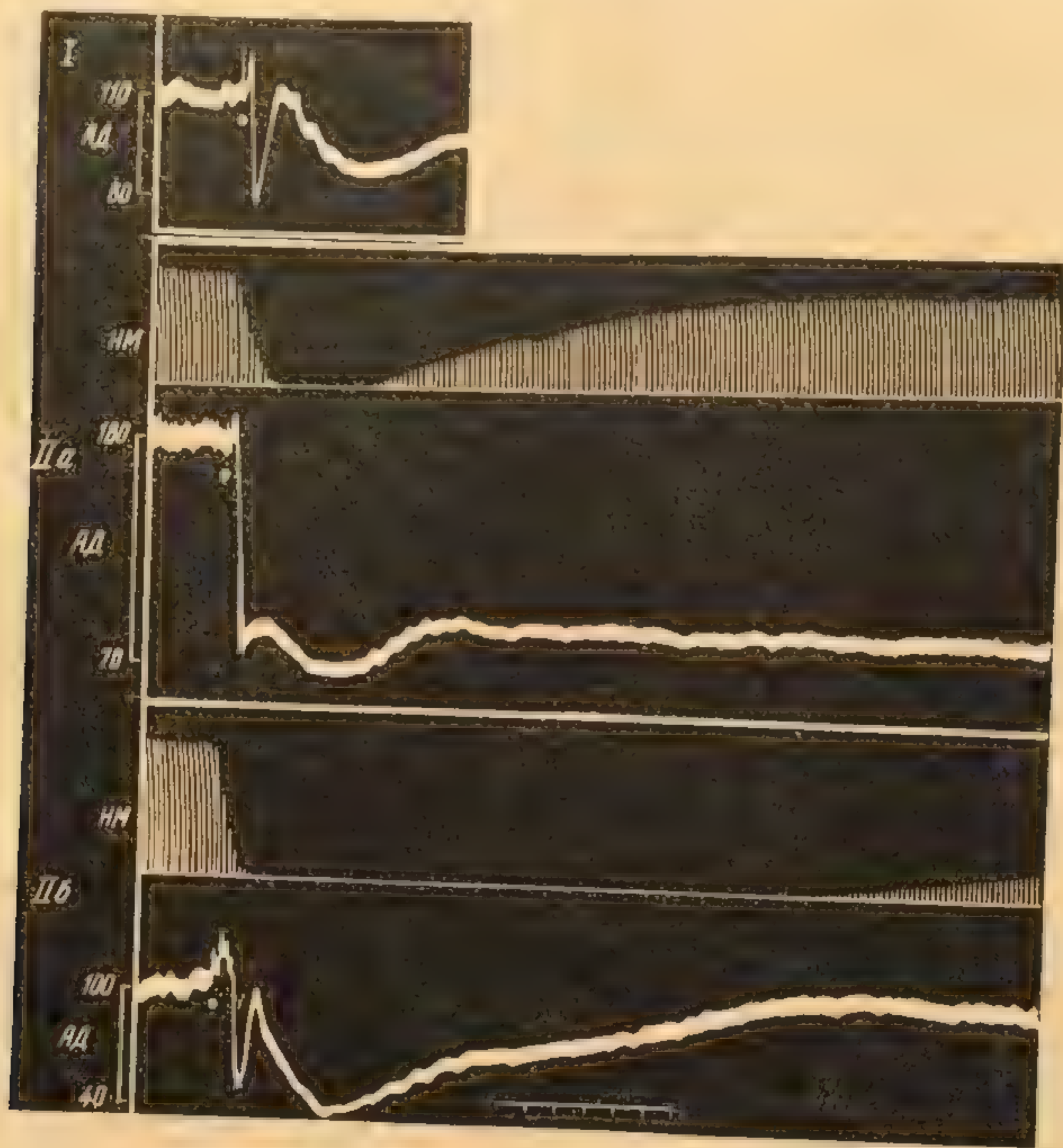


Рис. 32. Влияние d-тубокурарин-хлорида на артериальное давление (АД) и передачу возбуждения с седалищного нерва на переднюю большеберцовую мышцу (НМ).

I — после введения 0,3 мг/кг d-тубокурарин-хлорида (момент инъекции отмечен кружком); IIa — после введения 0,6 мг/кг d-тубокурарин-хлорида; IIb — через 95 минут вторичное введение d-тубокурарин-хлорида в дозе 0,6 мг/кг. Опыты I и II проведены на кошках, наркотизированных хлоралозой. d-Тубокурарин-хлорид вводился внутривенно. Шкала времени дана в минутах, артериальное давление — в миллиметрах ртутного столба. Седалищный нерв раздражался с частотой 1 стимул в 10 секунд.

летних мышца
доту (1947).
вызывает зам
артериальной
Foldes, 1957)
1957). У ряд
гистамина в
местные реак
1946; MacIn

Рис. 33. К
на интрад
дение d-т
рида (А),
раствора
(Б) и ток

В эк
хлорид
(Rocha e
a. Schil
может б
1941), у
людовать
тока (Р
Дл
эффекта
хлорид
ния ос
Дл
облада
Intosh
Perry

летных мышц собаки. Эти наблюдения были подтверждены Schild и Gre-
goy (1947). В дальнейшем было показано, что d-тубокурарин-хлорид
вызывает заметное освобождение гистамина, проявляющееся снижением
артериального давления (MacIntosh а. Paton, 1949; Paton, 1957, 1959;
Foldes, 1957); иногда возникает бронхоспазм (Landmesser, 1947; Foldes,
1957). У ряда пациентов может быть обнаружено увеличение содержания
гистамина в крови (Westgate а. Bergen, 1962). Наблюдаются выраженные
местные реакции при внутрикожном введении вещества (Comroe а. Dripps,
1946; MacIntosh а. Paton, 1949).

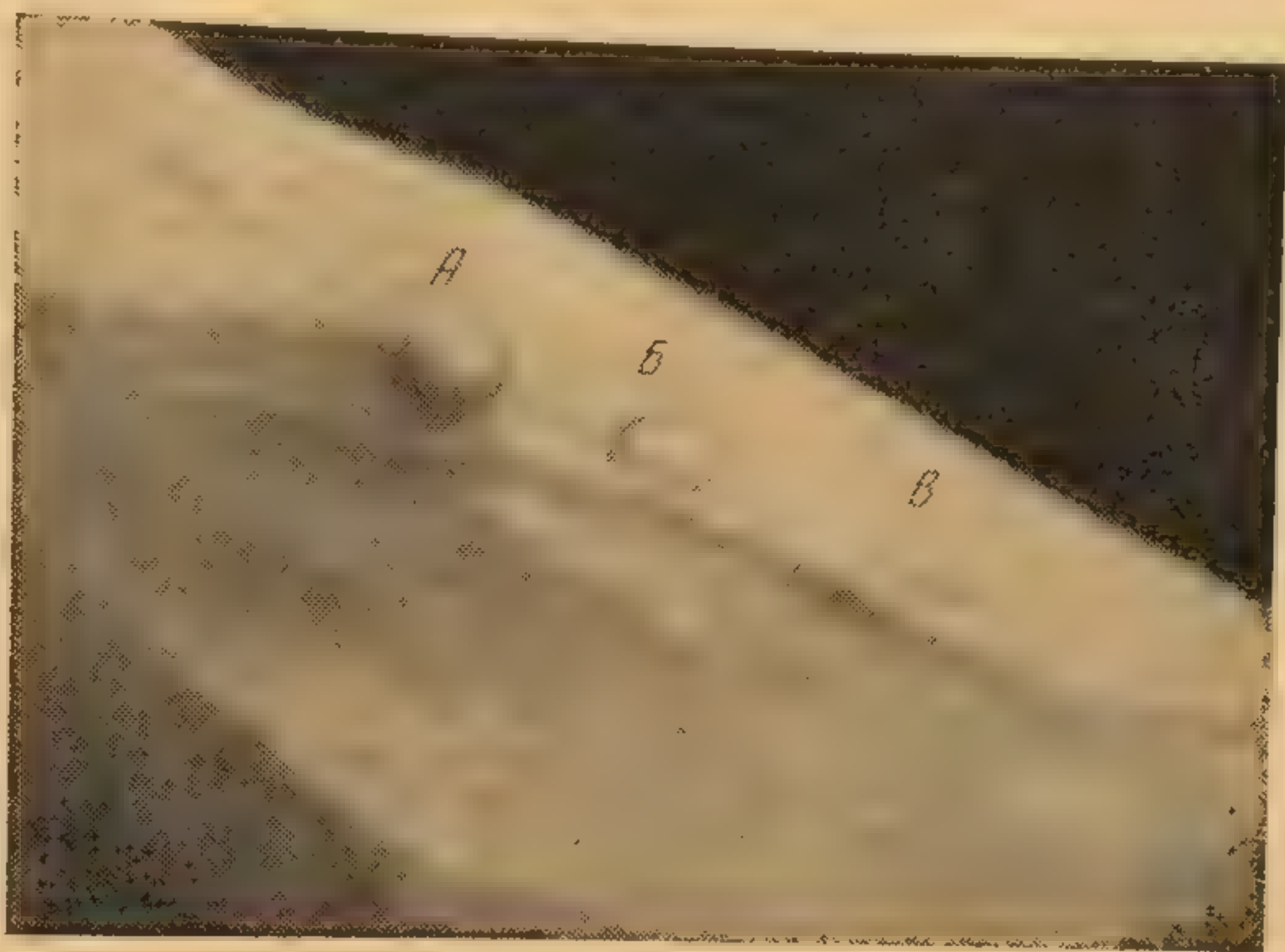


Рис. 33. Кожная реакция
на интрадермальное вве-
дение d-тубокурарин-хло-
рида (А), изотонического
раствора хлорида натрия
(Б) и токсиферина (В).

В экспериментах на животных было показано, что d-тубокурарин-
хлорид вызывает освобождение гистамина при перфузии кожи и мышц
(Rocha e Silva а. Schild, 1949; Feldberg а. Paton, 1951), легких (Mongar,
а. Schild, 1952), печени (Anrep, Barsoum а. Talaat, 1953). Кроме того,
может быть повышение секреции желудочного сока (Feldberg а. Holmes,
1941), усиление моторики кишечника (Kootz и. Kübler, 1955), может наб-
людаться дегрануляция тучных клеток (Riley, 1953), усиление лимфо-
тока (Paton, 1954).

Для практики наиболее важное значение в основном имеют два
эффекта, связанные с гистаминергическими свойствами d-тубокурарин-
хлорида: снижение артериального давления и возможность возникнове-
ния острого бронхоспазма.

Диметил d-тубокурарин-хлорид по влиянию на выделение гистамина
обладает активностью, аналогичной d-тубокурарин-хлориду (Mac-
Intosh а. Paton, 1949; Collier, 1956). Токсиферин I, по данным Paton и
Perry (1951), характеризуется мало выраженным гистаминергическим

действием при внутрикожном введении, тогда как Foldes с соавторами (Foldes, Wolfson a. Sokoll, 1961) вообще не обнаружили какого-либо эффекта при аналогичном введении токсиферина (см. рис. 33).

Освобождение гистамина в незначительной степени наблюдается при применении лаудексия метилсульфата (Collier a. Macauley, 1952; Collier, 1956), бензохлорид хлорида и пиролаксона (Sniper, 1952; Collier, 1960) и других недеполяризующих миорелаксантов.

3-Эритродин или не вызывает выделения свободного гистамина, или это влияние невелико (Landmesser, 1947).

Что касается депполяризующих средств, то у декаметония гистаминергическая активность выражена очень мало (MacIntosh a. Paton, 1949; Paton a. Zaimis, 1949). Дитилин при внутрикожном введении никакой реакции не вызывает (Thesleff, 1952). Однако при длительной инфузии дитилина накопление в организме продукта его расщепления — моносухцинилхолина, обладающего примерно равной с дитилином активностью в отношении освобождения гистамина, может приводить к достаточно выраженному повышению содержания в организме активного гистамина (Paton, 1959). В литературе описан случай острого бронхоспазма, который возник на фоне длительного капельного введения дитилина (Gilles, Cullen a. Griffith, 1954).

Таким образом, для анестезиологической практики имеет значение освобождение гистамина при применении d-тубокурарин-хлорида и диметил d-тубокурарин-хлорида. У других курареноподобных средств этот эффект выражен мало и, как правило, не проявляется при использовании препаратов в дозах, необходимых для релаксации мышц.

Как
вертиче
азота по
ного мед
ятельств
ных сред
цифичес
влияние
пластин
соедине
структу
холинэс

У
выраже
dericq,
тилхол
ность и
получе
лирова
пает ат

ГЛАВА СЕДЬМАЯ

Влияние курареподобных средств на вегетативную иннервацию

Как известно, большинство курареподобных средств являются четвертичными аммониевыми соединениями. Наличие четвертичного атома азота позволяет относить эти вещества к химическим аналогам естественного медиатора холинергических волокон — ацетилхолина. Этим обстоятельством в значительной степени объясняется тропность курареподобных средств к тем же биологическим субстратам, которые обладают специфической чувствительностью к ацетилхолину. Наиболее выражено влияние миорелаксантов на н-холинорецептивные структуры концевых пластинок скелетных мышц. Вместе с тем некоторые курареподобные соединения могут вступать во взаимодействие с н-холинорецептивными структурами вегетативных ганглиев, м-холинорецепторами, а также с холинэстеразой.

Влияние на м-холинорецептивные структуры

У d-тубокурарин-хлорида и препаратов кураре в небольшой степени выражены атропиноподобные свойства (Mautner a. Luisada, 1941; Fredericq, 1953; Paton, 1959). Это нетрудно наблюдать по антагонизму с ацетилхолином. Однако практического значения атропиноподобная активность не имеет, так как степень ее невелика. Аналогичные данные были получены для С-токсиферина I. По холинолитическому действию на изолированной подвздошной кишке морской свинки С-токсиферин I уступает атропину примерно в 5000 раз (Paton a. Perry, 1951).

Значительно более отчетливы атропиноподобные свойства у пиrolаксона. Они проявляются в том, что пиrolаксон угнетает передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце и устраняет отрицательный хронотропный эффект ацетилхолина (Bovet, Depierre, Courvoisier et

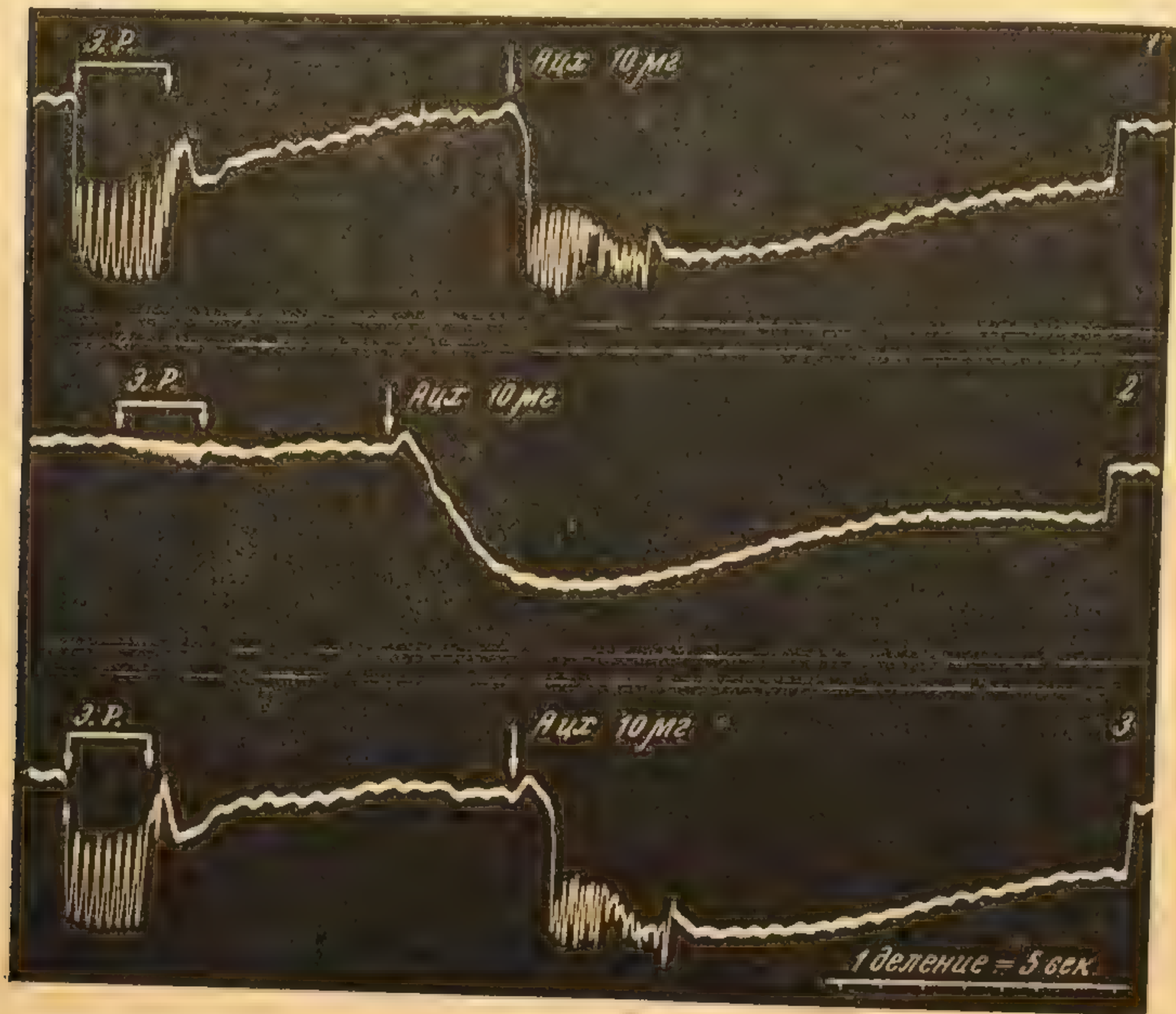


Рис. 34. Влияние анатруксония на действие ацетилхолина (Ацх) и передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце. Ацетилхолин вводили внутривенно. Блуждающий нерв раздражали прямоугольными стимулами (период раздражения З. Р. обозначен стрелками) с частотой 30 стимулов в секунду и продолжительностью каждого стимула 0.5 мсек. Регистрировали артериальное давление в сонной артерии. Анатруксоний (100 µg/kg) введен внутривенно между 1 и 2 (14 час. 40 мин.). 1—14 час. 16 мин.; 2—14 час. 41 мин.; 3—15 час. 20 мин. Опыт на наркотизированной кошке (хлоралоза 80 мг/кг с уретаном 500 мг внутривенно).

Lestrangle, 1947; Jacob a. Depierre, 1950; Riker a. Wescoe, 1951). Отмечено, что действие пиrolаксона в основном направлено на м-холинорецепторы сердца. При использовании пиrolаксона в клинике нередко па-

блюдается тахикардия, обусловленная ваголитическим действием парата.

Выраженным угнетающим влиянием на м-холинорецепторы сердца обладают недеполяризующие миорелаксанты анатруксоний, труксилоний и циклобутоний (Д. А. Харкевич и Л. А. Кравчук, 1961; Д. А. Харкевич, 1965а, б; 1966а, б, в). В миопаралитических дозах они блокируют передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце. Одновременно устраняется влияние на сердце ацетилхолина. Однако гипотензивный эффект последних сохраняется (рис. 34). Указанные миорелаксанты в физиологически допустимых концентрациях не обнаруживают м-холинолитической активности в опытах на изолированной подвздошной кишке морской свинки. Таким образом, у анатруксония, труксилония и циклобутония имеется отчетливая избирательность действия в отношении м-холинорецепторов сердца.

У интактных животных и в клинике это проявляется умеренной синусовой тахикардией, которая в обычных условиях не имеет существенного значения. Тем не менее миорелаксанты, вызывающие тахикардию, следует применять с некоторой осторожностью при недостаточности сердца. Вместе с тем ваголитический эффект имеет и свои положительные стороны. Так, например, подобные миорелаксанты предупреждают возможность отрицательных рефлекторных влияний на сердце. Кроме того, эти препараты особенно показаны в сочетании с наркотиками, применение которых может сопровождаться брадикардией (фторотан, хлороформ, циклопропан).

Прямым м-холиномиметическим действием недеполяризующие курареподобные средства, как правило, не обладают.

Менее постоянно влияние декаметония. Лишь в части экспериментов он угнетает передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце и тонкий кишечник и иногда уменьшает отрицательный хронотропный эффект ацетилхолина на сердце. На секрецию подчелюстной слюнной железы (при раздражении *chorda tympani*), а также на передачу возбуждения с тазовых нервов на мочевой пузырь декаметоний не влияет (Abrachams a. Hilton, 1962).

Дитилин в дозах, применяемых для релаксации мышц, практически не влияет на м-холинорецептивные структуры.

Имбретил обладает атропиноподобными свойствами, которые маскируют его мускариноподобные эффекты, связанные с угнетением холинэстеразы (Cheymol, Delaby, Najer et Gay, 1952; Klupp, Kraupp, Storman a. Stumpf, 1953).

Влияние на холинэстеразу

Большинство курареподобных средств в очень больших дозах способны угнетать холинэстеразу. Однако, как правило, такое действие не проявляется при их клиническом применении. Объясняется это тем, что дозы веществ, в которых они вызывают мышечное расслабление, значительно меньше тех, которые необходимы для угнетения холинэстеразы.

Вместе с тем имеются курареподобные средства, у которых антихолинэстеразные свойства выражены настолько сильно, что это затрудняет их использование для миорелаксации. К таким веществам относится милаксен (бензохиноний хлорид). Наряду с курареподобными свойствами он обладает высокой антихолинэстеразной активностью, вследствие чего возникает брадикардия, гиперсаливация, повышение секреции бронхиальных желез, потливость и т. п. В подобных случаях необходимо предварительное введение атропина или скополамина. В настоящее время милаксен используется главным образом для потенцирования и пролонгирования действия дитилина (Foldes, Hillmer, Molloy a. Monte, 1960). Потенцирующее действие объясняется тем, что милаксен избирательно угнетает холинэстеразу плазмы (Foldes, Molloy, Zsigmond a. Zwartz, 1958, 1960; Cavallito a. Sandy, 1959). В этом отношении он уступает прозерину примерно в 10 раз (Hoppe, 1951).

В значительной степени антихолинэстеразные свойства выражены у мебутана и нобутана (Б. А. Медведев, 1963). Это явилось одной из причин прекращения клинических испытаний названных препаратов, несмотря на то что нервно-мышечную передачу они блокируют достаточно активно.

Антихолинэстеразные свойства отмечены и у декаметония (Zaimis, 1951; Paton a. Zaimis, 1952). Он угнетает несколько интенсивнее истинную холинэстеразу, чем псевдохолинэстеразу. Применение декаметония в анестезиологической практике не сопровождается какими-либо эффектами, которые могли бы зависеть от торможения холинэстеразы.

Имбретил также обладает антихолинэстеразными свойствами, но они, как уже было отмечено, маскируются его атропиноподобным действием (Klupp, Kraupp, Stormann a. Stumpf, 1953).

В целом наличие у курареподобных средств антихолинэстеразной активности следует считать отрицательной стороной их действия, так как это может вызвать разнообразные нежелательные эффекты, связанные с возбуждением м-холинорецептивных структур (усиление секреции желез, брадикардию и т. д.). Кроме того, при этом снижается эффективность антихолинэстеразных препаратов, например прозерина, если речь идет об использовании их в качестве антагонистов недеполяризующих миорелаксантов.

Влияние на вегетативные ганглии

d-Тубокурарин-хлорид по сравнению с другими миорелаксантами обладает особенно выраженными ганглиоблокирующими свойствами (Langley a. Dickinson, 1890; Brown a. Feldberg, 1936; Cannon a. Rosenblueth, 1937; Т. В. Распопова, 1938; Mautner a. Luisada, 1941; Gross a. Cullen, 1945; Paton, 1949; Burstein, Jackson a. Rovenstine, 1949; Feldberg a. Lin, 1949; Burstein et al., 1950; Guyton a. Reeder, 1950; Erdmann a. Mercker, 1952; Randall a. Jampolsky, 1953; Fredericq, 1953; Paton a. Perry, 1953; Normann a. Löfstrom, 1955; Paton, 1959, и др., обзор ранней литературы, см. также у Boehm, 1920). Важно отметить, что d-тубокурарин-хлорид влияет на многие ганглии в дозах, близких к тем, которые вызывают миорелаксацию. При сопоставлении доз, при которых возникает паралич икроножной мышцы, с теми, при которых наблюдается торможение ганглионарной передачи, оказывается, что ряд парасимпатических ганглиев более чувствителен к d-тубокурарин-хлориду, чем симпатические. Так, парасимпатические ганглии сердца и ресничный ганглий угнетаются почти одновременно с синапсами икроножной мышцы (правда, торможение ганглиев обычно не бывает полным). Если эти ганглии по сравнению с концевыми пластинками икроножной мышцы менее чувствительны к d-тубокурарин-хлориду всего лишь в $1\frac{1}{2}$ раза, то верхний шейный ганглий и ганглии солнечного сплетения — в 4—5 раз, а звездчатый ганглий — в 10 раз (Guyton a. Reeder, 1950). Секретция слюны и двигательная активность кишечника блокируются d-тубокурарин-хлоридом раньше, чем верхний шейный ганглий, что также свидетельствует о большей устойчивости симпатических ганглиев к угнетающему действию d-тубокурарин-хлорида.

Гипотензивный эффект, наблюдаемый при введении d-тубокурарин-хлорида, также, по-видимому, в какой-то степени развивается за счет угнетения симпатических ганглиев.

Ганглиоблокирующие свойства d-тубокурарин-хлорида неоднократно подтверждались с помощью электрофизиологических методов исследования. Потенциалы постганглионарных волокон при применении d-тубокурарин-хлорида прогрессивно снижаются и при введении определенной дозы вещества исчезают совсем. На таком фоне обычно изучают синаптические потенциалы ганглиев (Eccles, 1943, 1953, 1957). Способность последних к генерации распространяющихся разрядов (спайков) при этом утрачивается. Потенциалы покоя клеток ганглия под влиянием d-тубокурарин-хлорида не меняются.

d-Тубокурарин-хлорид снижает функциональную подвижность верхнего шейного ганглия. Пессимальное торможение при этом сдви-

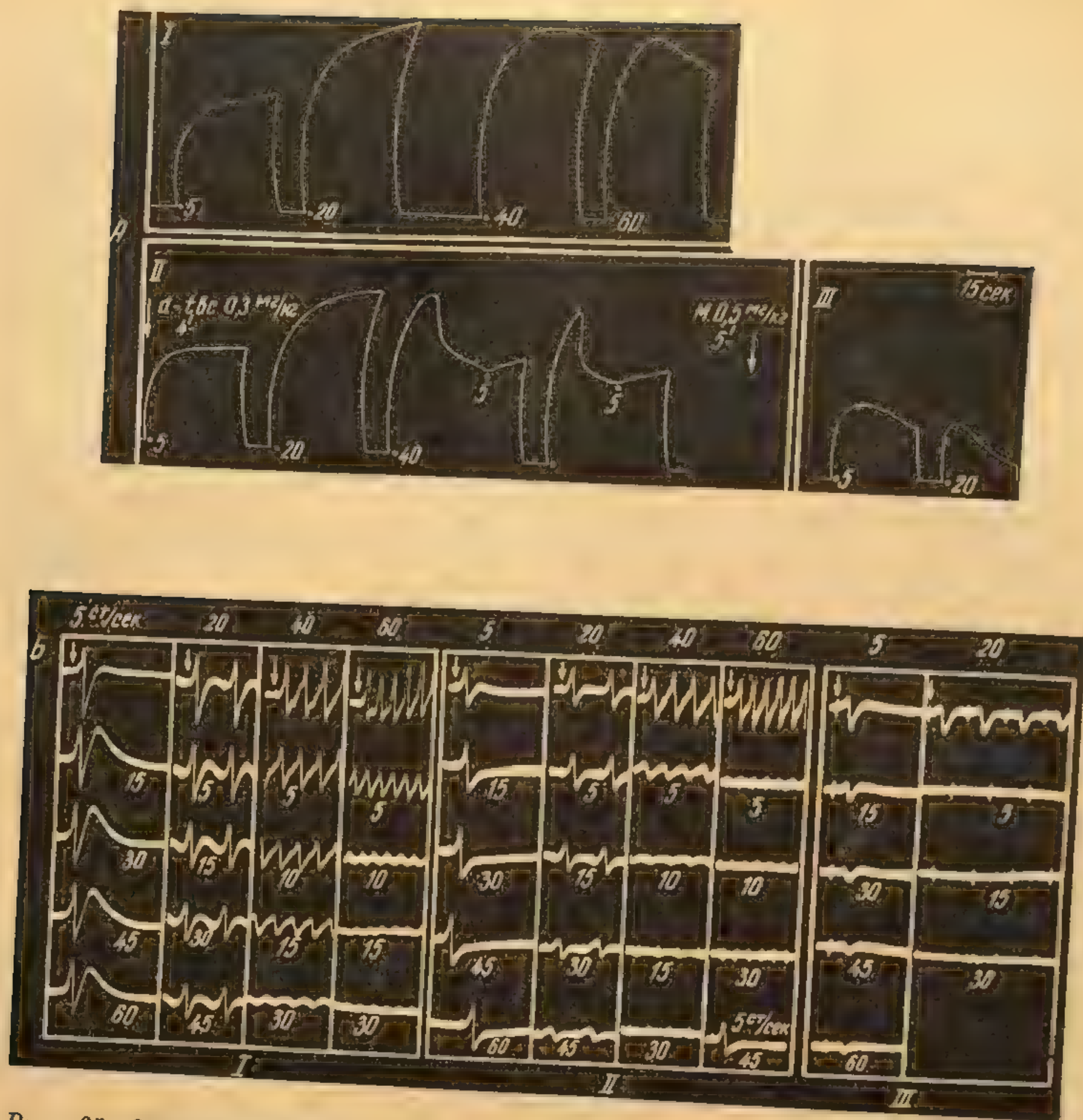


Рис. 35. Одновременная регистрация сокращений третьего века (А) и потенциалов постганглионарных волокон (Б) верхнего шейного ганглия. А — частота раздражения отмечена в начале каждой кривой; Б — частота раздражения (5—20—40—60 стимулов в секунду) указана над осциллограммами для каждого ряда. I — до введения вещества; II — через 4 минуты после введения d-тубокурарин-хлорида (d-tbc) 0.3 мг/кг внутривенно; III — через 5 минут после введения мекамина (М), 0.5 мг/кг внутривенно. Постганглионарные волокна раздражали максимальными прямоугольными стимулами с продолжительностью каждого 0.1 мсек. На осциллограммах начало тетануса отмечено стрелкой. Цифра в каждом кидре — время в секундах от начала тетануса (см. сверху вниз). Опыт на децеребрированной кошке.

гается
ганг.
хлор
извод
(Д.
Р

ниях
на из
элект
н-хол
мония
ном
конку

ние н
Д

только
чител
вегет
(Рато
кало
табл.

лиос
1949

гается в сторону меньших частот. При регистрации потенциалов постганглионарных волокон оказалось, что после введения d-тубокурарина изводить высокие ритмы раздражения в течение длительного времени (Д. А. Харкевич, 1957, рис. 35).

Rascoe (1956) считает, что d-тубокурарин-хлорид не во всех отношениях ведет себя как конкурентно действующее вещество. Так, например, на изолированном верхнем шейном ганглии он предупреждает развитие н-холиномиметических веществ (ацетилхолина, никотина, тетраметиламмония). Гексоний в этом отношении неэффективен. Следовательно, в данном случае гексоний, который, по мнению Rascoe, является типичным конкурентным ядом, и d-тубокурарин-хлорид действуют неодинаково.

Кроме того, d-тубокурарин способен оказывать угнетающее влияние на пресинаптические волокна (Dempsher a. Riker, 1957).

Диметил d-тубокурарин-хлорид блокирует вегетативные ганглии только в очень больших дозах (Randall, 1951). В этом отношении он значительно уступает d-тубокурарину (табл. 68). С-токсиферин I угнетает вегетативные ганглии в меньшей степени, чем d-тубокурарин-хлорид (Raton a. Perry, 1951). О ганглиоблокирующей активности других алкалоидов тыквенного курае можно судить по данным, приведенным в табл. 69 (Waser, 1959).

ТАБЛИЦА 68

Относительная ганглиоблокирующая активность ряда миорелаксантов¹

Вещества	Нервно-мышечный блок ²	Угнетение верхнего шейного ганглия ²
d-Тубокурарин-хлорид	1	1
Диметил d-тубокурарин-хлорид . .	2	1/6
Пиролаксон (флакседил)	1/5	1/100
Майтолон	1	1/9
Декаметоний	8	1/16 — 1/12
Дигидро-β-эритроидин	1/2	1/3

¹ По Randall (1951) и Randall и Jampolsky (1953).

² Опыты на кошках.

Пиролаксон (флакседил) обладает еще менее выраженными ганглиоблокирующими свойствами (Depierre, 1947; Bulbring a. Depierre, 1949; Depierre et Jacob, 1950; Riker a. Wescoe, 1951). Майтолон вызывает

ТАБЛИЦА 69

Отношение доз, в которых вещества угнетают вегетативные ганглии, к дозам, необходимым для нервно-мышечной блокады

Алкалоиды	Частичный блок	Полный блок
С-токсиферин I	80	
С-алкалоид Е	20	24
С-алкалоид G	20	12
С-алкалоид Н	12	
С-курарин I	8	8
С-алкалоид А	5	
С-алкалоид К	3	3,5
С-алкалоид F	3	
Калобассин	2,5	3,3
С-алкалоид В	0,3	0,8
d-Тубокурарин-хлорид	11	10

некоторое торможение вегетативных ганглиев в дозах, значительно превышающих те, которые необходимы для миорелаксации (Норре, 1955).

Своеобразным действием на симпатические ганглии обладает диплацип. Он очень мало влияет на передачу возбуждения в верхнем шейном ганглии при редких ритмах раздражения. Для того чтобы в этих условиях



Рис. 36. Влияние диплацина на функциональную подвижность верхнего шейного ганглия.

Верхние кривые — сокращения третьего века; цифры обозначают частоту раздражения преганглионарного ствола (в стимулах в секунду). Стрелки между цифрами соответствуют плавному переходу от одной частоты к другой. Б. 1 — до введения вещества; 2 — после введения диплацина 0,1 мг/кг; 3 — после вторичной инъекции диплацина 0,1 мг/кг внутривенно; 4 — после введения диплацина 2 мг/кг. Преганглионарный ствол раздражали максимальными прямоугольными стимулами с длительностью каждого 0,2 мсек. Опыт на децеребрированной кошке.

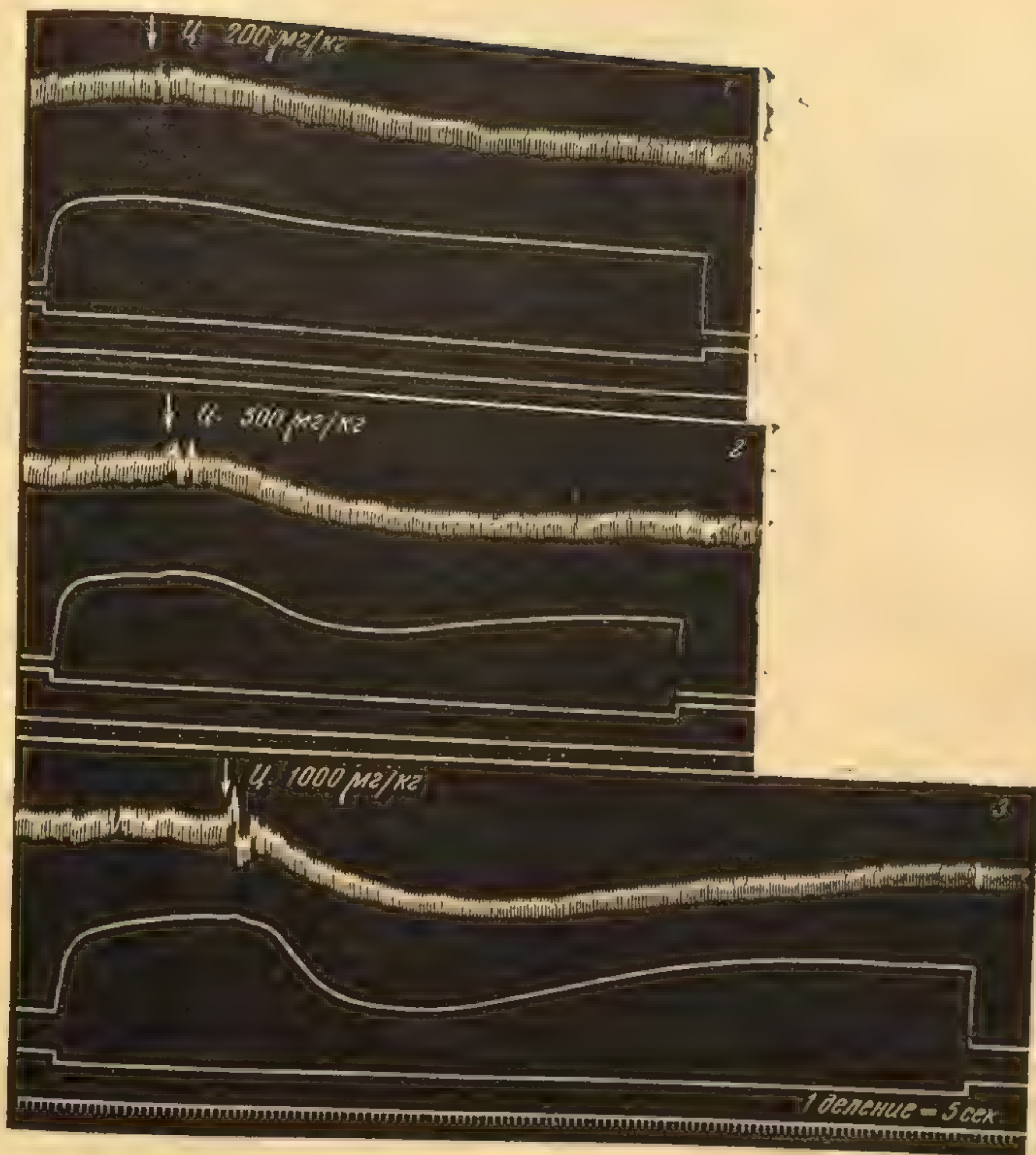


Рис. 37. Влияние циклобутона (Ц.) в разных дозах (кимограммы 1, 2, 3) на артериальное давление (верхняя кривая) и тонус третьего века (вторая кривая сверху).

Преганглионарный симпатический ствол на шею раздражали супрамаксимальными прямоугольными стимулами (0,5 мсек.) с частотой 30 стимулов в секунду. Нижние две линии — отметка раздражения и отметка времени. Опыт на наркотизированной кошке (хлоралоза 80 мг/кг с уретаном 400 мг на животное).

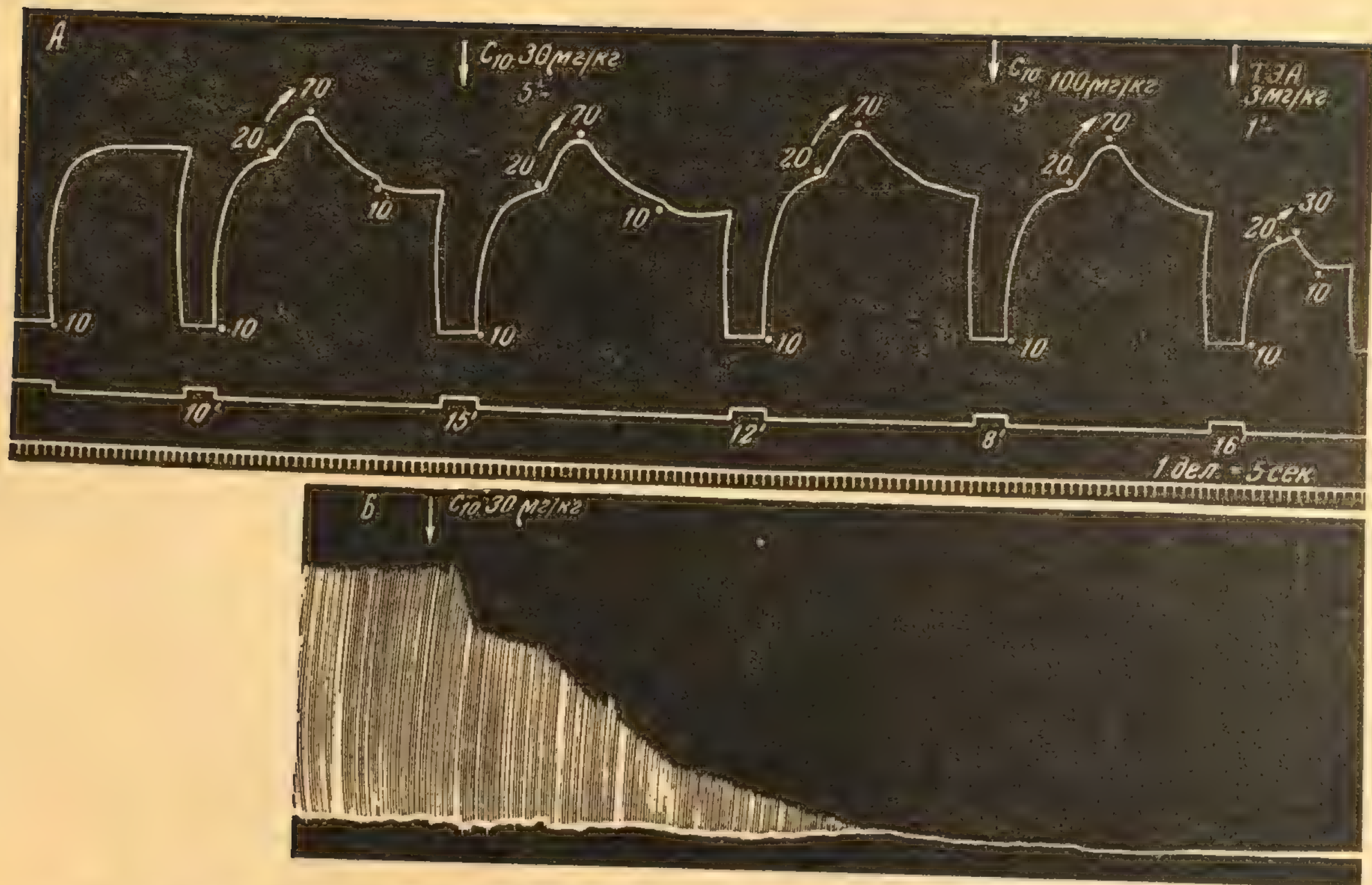


Рис. 38. Влияние декаметония на функциональную подвижность верхнего шейного ганглия. А — верхние кривые — сокращения третьего века. Цифры обозначают частоту раздражения преганглионарного ствола (число стимулов в секунду). Стрелки между цифрами обозначают плавный переход от одной частоты к другой. Преганглионарный ствол раздражали максимальными прямоугольными стимулами с длительностью каждого в 0,5 мсек. В — влияние декаметония на передачу возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу. Седалищный нерв раздражали максимальными прямоугольными стимулами с частотой 1 стимул в секунду и продолжительностью каждого стимула 0,5 мсек. С₁₀ — декаметоний (дозы в микрограммах на килограмм); ТЭА — тетраэтиламмоний йодид (дозы в миллиграммах на килограмм). Опыт на децереб- рированной кошке.

эксперимента наблюдать более или менее отчетливое снижение тонуса третьего века, необходимо повысить дозу диплацина в 15—20 раз по сравнению с той, которая необходима для блока нервно-мышечной передачи верхнего шейного ганглия под влиянием диплацина (М. Д. Машковский и А. И. Брискин, 1952). Вместе с тем лабильность сильно (А. В. Вальдман, З. Н. Иванова и Д. А. Харкевич, 1955). Начиная с 0,1—0,2 мг/кг диплацин усиливает пессимальное торможение. При введении 0,25 мг/кг пессимум сдвигается в сторону меньших частот на 20—30 стимулов в секунду, а при 3—5 мг/кг—до 130—150 стимулов в секунду (при исходной пессимальной частоте 200 стимулов в секунду).

Типичным для диплацина является то, что первоначальный подъем тонуса третьего века меняется после введения вещества очень мало, даже если частота раздражения очень велика (рис. 36). Это находит подтверждение и при анализе биоэлектрической активности ганглия. Так, наиболее выраженные изменения, связанные с угнетающим действием диплацина, наступают не в начале тетануса, а через несколько секунд после начала раздражения.

Таким образом, влияние диплацина на ганглионарную передачу проявляется преимущественно при высоких ритмах раздражения и сводится к углублению пессимальной реакции. Следовательно, для диплацина определение уровня лабильности является наиболее адекватным методом исследования. В связи с этим понятно, что, по данным М. Д. Машковского и А. И. Брискина (1952), кратковременное угнетение верхнего шейного ганглия наступает при введении диплацина в дозе 20 мг/кг. В то же время с помощью параметра лабильности удалось показать, что нарушение ганглионарной передачи наблюдается при применении диплацина в дозах, в 100—200 раз меньших (0,1—0,2 мг/кг).

Что касается труксилония (дийодэтилат пиперидилбутанолового эфира α -труксилловой кислоты) — нового недеполяризующего миорелаксанта (Д. А. Харкевич и Л. А. Кравчук, 1960), то при его внутривенном введении передача возбуждения в верхнем шейном ганглии меняется незначительно и только при применении больших доз — 1—2 мг/кг. Следует отметить, что симптом склонения головы у кроликов труксилоний вызывает в дозе 35—40 μ г/мг, а передачу возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошек блокирует в дозе 120—180 μ г/кг. Более чувствителен к труксилонию звездчатый ганглий. Так, в дозе 500 μ г/кг труксилоний довольно сильно снижает амплитуду потенциалов постсинаптических волокон. По характеру ганглиолитического действия он напоминает d-тубокурарин-хлорид, но слабее его.

Аналогично действуют на вегетативные ганглии анатруксоний и циклобутоний, близкие по химическому строению к курареподобной активности к труксилонию (Д. А. Харкевич, 1965б, 1966а). При их клиническом применении ганглиоблокирующие свойства проявляются

небольшим снижением артериального давления и расширением зрачков. Надо полагать, что гипотензия целиком обусловлена ганглиолитическими свойствами препаратов, так как снижение артериального давления происходит параллельно угнетению симпатических ганглиев (рис. 37).

Новый миорелаксант квалидил обладает довольно отчетливой ганглиоблокирующей активностью. Он блокирует передачу возбуждения в симпатических и парасимпатических ганглиях кошки в дозе 3—5 мг/кг (Ф. Садритдинов, 1962в).

Курареподобные средства с деполяризующим типом действия практически лишены ганглиоблокирующих свойств. Так, например, декаметоний угнетает нервно-мышечную передачу в дозе порядка 30 мкг/кг, тогда как незначительный ганглиоблокирующий эффект наблюдается при введении примерно 3 мг/кг (Paton, 1949). На функциональную подвижность вегетативных ганглиев декаметоний также не влияет (рис. 38, Д. А. Харкевич, 1960). Следует отметить, что декаметоний вызывает угнетение ганглиев по недеполяризационному типу, тогда как блок нервно-мышечной передачи при его применении обусловлен в основном стойкой деполяризацией (Paton and Perry, 1953).

Дитилин столь же малоэффективен по отношению к ганглиям, как декаметоний. Едва заметное угнетение их возникает при введении дитилина в дозе 5 мг/кг, тогда как симптом склонения головы у кролика наступает от 120 мкг/кг. Дитилин, по данным ряда авторов, вызывает кратковременное и маловыраженное возбуждение ганглиев (Р. С. Рыболовлев, 1952б; Paton, 1959).

Таким образом, из наиболее распространенных курареподобных средств ганглиоблокирующие свойства достаточно отчетливо выражены только у d-тубокурарин-хлорида. Это имеет определенный практический интерес, так как с помощью d-тубокурарин-хлорида, помимо блокирования нервно-мышечных синапсов, удается в значительной степени подавить ряд отрицательных висцеро-висцеральных рефлексов, возникающих при проведении хирургических операций (Burstein et al., 1949, 1950). У других курареподобных препаратов при их введении в дозах, вызывающих мышечное расслабление, способность угнетать ганглии практически отсутствует или выражена в небольшой степени.

ГЛАВА ВОСЬМАЯ

О влиянии курареподобных средств на центральную нервную систему¹

После первых клинических испытаний курареподобных средств ряд авторов высказал предположение об их угнетающем влиянии на центральную нервную систему. Так, по наблюдениям Whitacre и Fischer (1945), кураре в больших дозах наряду с полным расслаблением мускулатуры вызывал у некоторых больных потерю сознания. Однако, по мнению Griffith (1946), угнетение центральной нервной системы под влиянием кураре может иметь место только у детей, но не у взрослых пациентов.

В настоящее время большинство исследователей, основываясь на результатах аутоэкспериментов и многочисленных клинических наблюдений, приходит к заключению, что курареподобные вещества не вызывают у человека заметных изменений в деятельности центральной нервной системы. Так, Prescott (Prescott et al., 1946) в аутоэксперименте не отметил какого-либо влияния d-тубокурарин-хлорида (30 мг внутривенно) на сознание и болевую чувствительность. Такие же результаты были получены в условиях тщательно поставленного аутоэксперимента Smith с соавторами (Smith et al., 1947). После введения d-тубокурарин-хлорида испытуемый в течение всего периода паралича скелетной мускулатуры (около 33 минут) находился в сознании и не отметил существенных нарушений функций центральной нервной системы.

Аналогичные выводы были сделаны и в отношении многих других миорелаксантов (Harvey a. Masland, 1941; Kellgren et al., 1946; Mayerhofer и. Hassfurth, 1951; Р. С. Рыболовлев, 1952б; А. Ф. Данилов, 1953; М. С. Григорьев и М. Н. Аничков, 1957; А. А. Воликов, 1957, 1958; В. А.

¹ Глава 8 написана совместно с В. К. Муратовым.

Михельсон и В. М. Юревич, 1959; Д. П. Чухриенко и М. И. Гринев, 1959, 1960; Cobb, 1962).

Однако в таких исследованиях для оценки влияния испытуемых веществ на центральную нервную систему используются критерии, которые лишь в самой общей форме отражают состояние ее функций — сознание, память, восприятие различных ощущений и т. п. Естественно, что результаты таких наблюдений следует рассматривать как весьма ориентировочные. Они свидетельствуют лишь о том, что резких изменений функций высших отделов центральной нервной системы (наркоза, сна и т. п.) не происходит. Вместе с тем многие эффекты не могут быть учтены, так как они находятся вне сферы субъективных ощущений пациентов. Расслабление скелетных мышц также полностью исключает возможность установления центрального влияния веществ в отношении всех двигательных рефлексов и связанных с ними систем. Вместе с тем имеются клинические и экспериментальные данные, полученные с применением более адекватных и объективных методов исследования.

Для изучения эффектов курареподобных веществ в отношении центральной нервной системы некоторые авторы использовали метод условных рефлексов. Так, Feldman (1960) установил, что декаметоний угнетает условно-оборонительные рефлексы у крыс в дозе 0,4—0,8 мг/кг (внутрибрюшинно). Миопаралитическая доза декаметония для крыс при внутривенном введении соответствует 2,5 мг/кг (Paton a. Zaimis, 1949). Аналогичные результаты были получены А. И. Брискиным и Б. А. Флеровым (1961) в опытах на крысах с помощью метода двигательного-пищевых условных рефлексов. Оказалось, что после подкожного введения 2—5 мг/кг диплацина и 0,1 мг/кг d-тубокурарин-хлорида у животных наблюдается уменьшение величины условных рефлексов, а в некоторых случаях даже их полное угнетение. Каких-либо заметных изменений в поведении животных при этом не наблюдалось. Полную релаксацию скелетной мускулатуры при подкожном введении диплацина вызывал в дозе 20 мг/кг, а d-тубокурарин-хлорид — в дозе 0,3—0,5 мг/кг. Оценивая полученные результаты, Feldman, А. И. Брискин и Б. А. Флеров склоняются к тому, что угнетение условных рефлексов под влиянием курареподобных веществ, по-видимому, не связано с их прямым действием на центральную нервную систему, а является результатом периферических эффектов курареподобных веществ (изменения афферентной проприоцептивной импульсации, частичное нарушение нервно-мышечной передачи).

А. И. Брискин и Б. А. Флеров, как и многие другие исследователи, считают, что диплацин и d-тубокурарин-хлорид не оказывают прямого влияния на центральную нервную систему в связи с тем, что указанные препараты, как и большинство других бис-четвертичных аммониевых соединений, не проникают через гемато-энцефалический барьер. Подобная точка зрения не лишена оснований. Так, Cohen (1963) флуорометри-

ческим способом не обнаружил даже следов d-тубокурарин-хлорида в спинномозговой жидкости у собак и человека в разные сроки после его внутривенного и внутриартериального введения. По данным Cohen, на фоне некоторых патологических состояний (ацидоз, гипоксия, гипокалемия), хотя некоторые авторы (Paton, 1959) теоретически допускают возможность повышения в этих условиях проницаемости гемато-энцефалического барьера для бис-четвертичных аммониевых соединений.

При исследовании центрального действия курареподобных средств нередко используют электроэнцефалографический метод. Так, путем регистрации электрической активности головного мозга лягушек было показано, что d-тубокурарин-хлорид в миопаралитических дозах (3 мг/кг) не вызывает заметных изменений электрической активности головного мозга лягушек. Однако после введения d-тубокурарин-хлорида в дозах 4—7,5 мг/кг наблюдались изменения электроэнцефалограммы, аналогичные тем, которые возникают при глубоком наркозе. Прозерин, стрихнин и пикротоксин не восстанавливали электроэнцефалограммы до исходного уровня. Не было также отмечено параллелизма между периферическим и центральным действием d-тубокурарин-хлорида (Feitelberg a. Pick, 1942; Pick a. Unna, 1945).

В дальнейшем влияние миорелаксантов на электроэнцефалограмму изучалось многими исследователями у теплокровных животных и у человека при различных путях введения этих веществ. По данным McIntyre с соавторами (1946), у собак, наркотизированных тиопенталом натрия, угнетение электроэнцефалограммы наблюдается после внутривенного введения d-тубокурарин-хлорида в миопаралитических дозах. М. Д. Машковский и А. И. Брискин (1952) в опытах на intactных кроликах обнаружили некоторое угнетение биоэлектрической активности головного мозга под влиянием диплацина только при применении его в больших дозах (5—30 мг/кг внутривенно). Однако позднее удалось показать, что диплацин даже в малых дозах (0,75 мг/кг) оказывает выраженное угнетающее влияние на электроэнцефалограмму (А. И. Брискин и Н. П. Гордеева, 1959б; А. И. Брискин, 1959). Аналогичные результаты были получены при введении других миорелаксантов — пиrolаксона (флакседил) и d-тубокурарин-хлорида (А. И. Брискин, 1956, 1959). Изменения биоэлектрической активности касались не только коры, но и подкорковых образований — переднего двухолмия, наружного коленчатого тела, ретикулярной формации ствола и таламуса. Эти изменения носят двухфазный характер: кратковременная фаза повышения биоэлектрической активности сменяется длительной фазой торможения (А. И. Брискин с соавторами, 1960; А. И. Брискин, 1961).

Bovet и Longo (1953) отмечали изменения электроэнцефалограммы ненаркотизированного кролика только через 50—60 минут после внутривенного введения d-тубокурарин-хлорида.

венного введения d-тубокурарин-хлорида, пиролаксона, дитилина и декаметония в дозах, в 10—100 раз превышающих те, в которых вещества вызывают остановку дыхания. Эти изменения проявлялись в десинхронизации электроэнцефалограммы. Инъекция анальгетиков (морфина и др.) приводила к временному восстановлению исходной биоэлектрической активности. В контрольных экспериментах было показано, что ни снижение артериального давления и температуры тела, ни аноксия не являются причиной наблюдавшихся изменений электроэнцефалограммы. По данным Bovet и Longo, на фоне действия миорелаксантов некоторые нейротропные вещества (барбитураты, никотин, стрихнин) оказывают такое же влияние на электроэнцефалограмму, как и у intactных животных. В связи с этим авторы полагают, что изменения электроэнцефалограммы связаны не с прямым воздействием курареподобных веществ на кору головного мозга, а с изменением под их влиянием интенсивности афферентной импульсации.

К такому же заключению пришли и другие исследователи (Peters et al., 1955; Gellhorn, 1958a, b; А. И. Брискин, 1961). Подобное предположение вполне оправдано, так как хорошо известно, что в формировании основного ритма электроэнцефалограммы существенную роль играет поступающая в центральную нервную систему афферентная импульсация.

При введении курареподобных веществ в сонную артерию intactным собакам изменения электроэнцефалограммы наступают значительно быстрее, чем при внутривенном введении (Visca et al., 1958), причем в этих опытах изменения электроэнцефалограммы, выражавшиеся замедлением основного ритма с 12—15 до 6—11 стимулов в секунду и некоторым увеличением амплитуды потенциалов (с 10—15 до 12—25 мкв), наблюдались только после введения деполяризующих миорелаксантов декамето-бокурарин-хлорид и пиролаксон — не влияли на характер электроэнцефалограммы. Аналогичные данные были получены в опытах на intactных кроликах при введении указанных веществ в сонную артерию (Longo, 1955).

В опытах на intactных собаках Б. А. Сааков (1957а, б) изучал влияние дитилина на электроэнцефалограмму и реакцию корковых элементов звукового анализатора при нанесении звукового раздражения нарастающей интенсивности. Он обнаружил, что дитилин при внутримышечном введении в дозах 0,8—10 мг/кг вызывает угнетение основного ритма электроэнцефалограммы во всех обследованных областях коры (лобных, теменных, височных и особенно затылочных) и снижает интенсивность реакций в ответ на звуковое раздражение. Выраженность этих изменений находилась в прямой зависимости от применяемой дозы дитилина. Восстановление исходного уровня электроэнцефалограммы происходило парал-

дельно с восстановлением тонуса скелетных мышц. При внутривенном капельном введении дитилина каких-либо существенных отклонений со стороны электроэнцефалограммы отмечено не было.

Кроме того, изучалось влияние миорелаксантов на электроэнцефалограмму при световом раздражении (Shea, Davidson, Davis, 1954). После введения d-тубокурарин-хлорида изменения электроэнцефалограммы, возникающие обычно в ответ на световое раздражение, отсутствовали. Это явилось основанием для вывода о том, что d-тубокурарин-хлорид блокирует проведение возбуждения по зрительному пути.

В противоположность приведенным данным многие исследователи не наблюдали изменений электроэнцефалограммы при внутривенном способе введения курареподобных средств теплокровным животным и человеку (Smith et al., 1947; Girden, 1948; Everett, 1947; Ostow и Garcia, 1949; Thesleff, 1953; Jones et al., 1956; Chardon, 1956; Acheson et al., 1956; А. Ф. Данилов с соавторами, 1957; М. Я. Михельсон, 1957; Galla с соавторами, 1958; П. К. Дьяченко, 1961; Р. З. Амиров с соавторами, 1962, и др.). Исследованиями В. И. Скоробогатова (1961) также было показано, что большинство миорелаксантов (дитилин, декаметоний, диплацин и d-тубокурарин-хлорид) не оказывают влияния на электроэнцефалограмму intactных кроликов. После внутривенного введения этих веществ было отмечено лишь некоторое усиление синхронности корковых разрядов. Исключением явился курареподобный препарат парамион, который вызывал десинхронизацию электроэнцефалограммы. По мнению автора, этот эффект связан со способностью парамиона возбуждать холинореактивные структуры восходящей активирующей системы ствола головного мозга.

Таким образом, суждения о центральном действии миорелаксантов по влиянию их на электроэнцефалограмму весьма разноречивы. Это не удивительно, так как картина электроэнцефалограммы определяется очень многими факторами. Если миорелаксанты исследуются во время операции, электроэнцефалограмма зависит от применяемых наркотиков, характера хирургического вмешательства, объема кровопотери, состояния электролитного обмена и т. д. При испытании миорелаксантов на непаркетизированных добровольцах имеет значение психическое состояние больного, степень мышечного расслабления и т. п. Естественно, что в столь разнообразных условиях проводимых наблюдений неизбежны и различия в получаемых результатах. Кроме того, электроэнцефалограмма в данном случае не является достаточно адекватным методом исследования. Электроэнцефалограмма может быть использована при изучении нейротропных средств, характеризующихся выраженным влиянием на центральную нервную систему. Курареподобные препараты нельзя отнести к таким веществам. Поэтому, если под влиянием миорелаксантов и происходят какие-то небольшие изменения в функциональном состоянии

отдельных структур головного мозга, они могут и не проявиться на электроэнцефалограмме, так как последняя отражает суммарную биоэлектрическую активность больших зон коры и подкорковых образований.

Значительно более адекватны исследования с регистрацией вызванных потенциалов. Так, например, изучалось влияние миорелаксантов на потенциалы в сенсомоторной области коры головного мозга, вызванные раздражением афферентных соматических нервов — седалищного, малоберцового и др. (Ostow a. Garcia, 1949). В опытах на наркотизированных кошках было показано, что при внутривенном введении d-тубокурарин-хлорида в дозах, в 10—15 раз превышающих миопаралитические, амплитуда вызванных потенциалов в коре значительно уменьшается. Однако имеются сведения, что уменьшение амплитуды вызванных потенциалов коры головного мозга может быть связано с гипотензивным действием d-тубокурарин-хлорида (Ochs, 1959). П. К. Дьяченко (1961) и В. И. Скободатов (1961) показали, что d-тубокурарин-хлорид, диплацин, парамидон, декаметоний и дитилин при внутривенном введении в дозах, соответствующих или несколько превышающих миопаралитические, не оказывают влияния на вызванные потенциалы коры при раздражении чувствительных соматических нервов. David с соавторами (1963), пользуясь методом внеклеточной регистрации потенциалов, не отметили после введения в сонную артерию d-тубокурарин-хлорида (50—500 мкг/кг) изменения величины разрядов клеток дорсального ядра латерального коллатерального тела в ответ на раздражение зрительного нерва. Между тем дигидро-β-эритроидин (1250—1000 мкг/кг) вызывал резкое уменьшение вызванных потенциалов в этом ядре. По-видимому, можно считать, что в дозах, необходимых для мышечного расслабления, курареподобные средства практически не влияют на проведение к коре головного мозга экстероцептивных афферентных импульсов.

Иначе обстоит дело с влиянием курареподобных средств на потенциалы коры головного мозга при раздражении афферентных волокон внутренних органов. Так, Л. Н. Синицын и Д. А. Харкевич (1965) исследовали влияние миорелаксантов на вызванные потенциалы, возникающие в коре головного мозга при электрическом раздражении центральных отростков блуждающего и нижнего сердечного нервов. Опыты проводились на кошках, наркотизированных хлоралозой с уретаном или только хлоралозой. Раздражение нервов осуществлялось супрамаксимальными прямыми 5—8 секунд (сериями по 5—10 стимулов). Вызванные потенциалы регистрировали униполярно платиновыми электродами (диаметром 80 мк) с латеральной поверхности передних отделов коры головного мозга контралатерального и ипсилатерального полушария (в коронарной, орбитальной, передней супрасильвиевой, латеральной и задней сигмовидной извилинах). Были испытаны недеполяризующие и деполяризующие миорелаксанты: d-ту-



Рис. 39.

а, б, в, г, д, е
введения d-
бокурарин-х
лорида. В
Интенсивно
секу

бокура
каметон
По
подобн
ванные
при пр
в дозе
петают
идуци
дражен
d-тубо
их уве
дения
в отнс
менен
П
нием

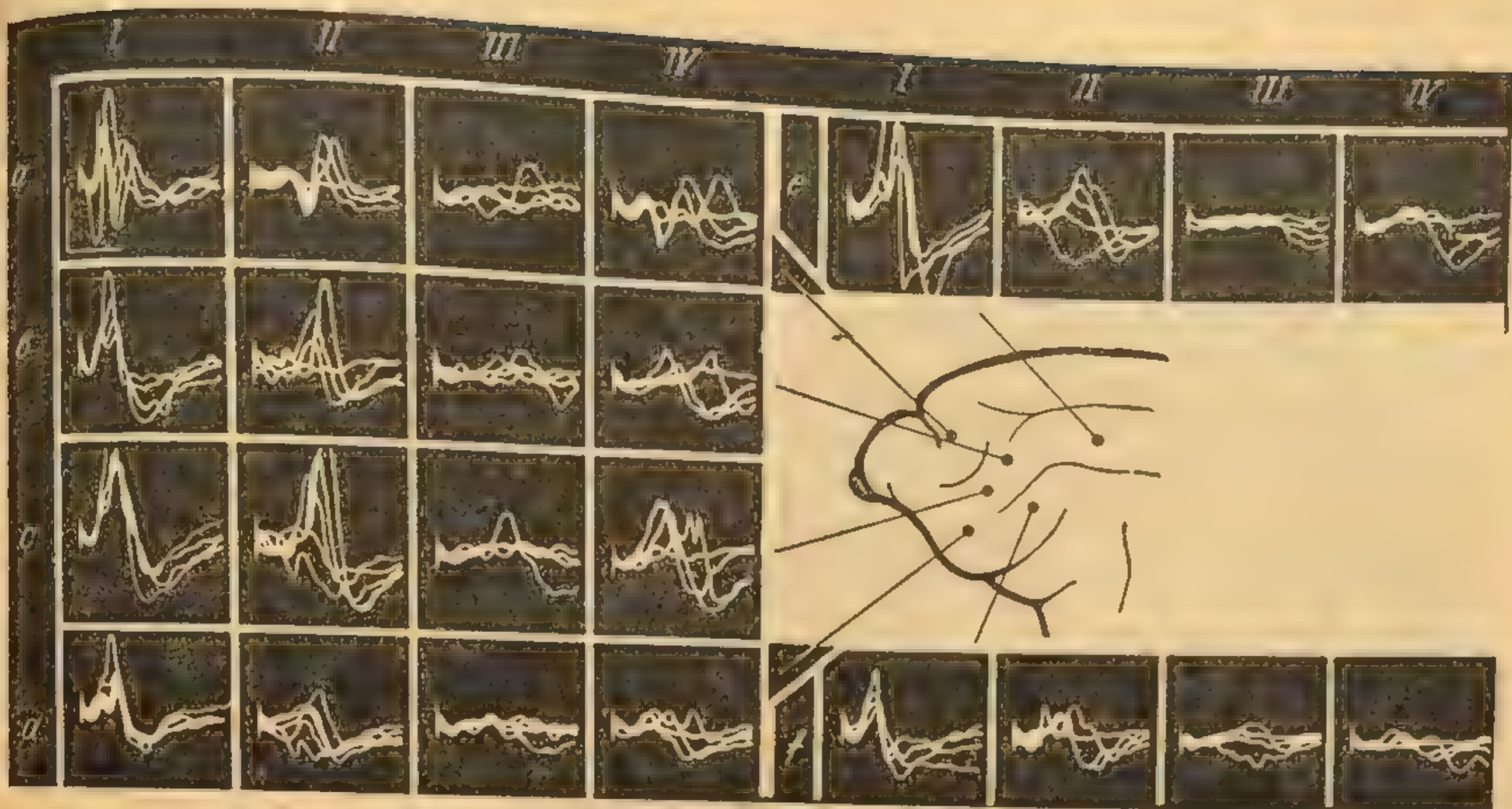


Рис. 39. Влияние d-тубокурарин-хлорида на вызванные потенциалы коры головного мозга кошки при раздражении нижнего сердечного нерва.
a, b, c, d, e, f — точки отведения потенциалов. *I* — исходный фон; *II* — через 5 минут после первого введения d-тубокурарин-хлорида в дозе 250 $\mu\text{g/kg}$; *III* — через 5 минут после второго введения d-тубокурарин-хлорида в дозе 1,5 mg/kg ; *IV* — через 30 минут после второго введения d-тубокурарин-хлорида. Вертикальная линия — амплитуда (150 mV). Горизонтальная линия — время (200 msec). Интенсивность раздражения нижнего сердечного нерва — 8 в. Частота раздражения — 1 стимул в 5 секунд. Опыт на наркотизированной кошке (уретан 300 mg/kg с хлоралозой 40 mg/kg).

бокурарин-хлорид, пиrolаксон, парамиион, труксилоний, дитилин и декаметоний. Вещества вводили внутривенно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что некоторые кураре-подобные вещества оказывают выраженное угнетающее влияние на вызванные потенциалы. Отчетливый депримирующий эффект наблюдался при применении d-тубокурарин-хлорида. При этом было показано, что в дозе 0,5 mg/kg и особенно 1 mg/kg d-тубокурарин-хлорид оказывает угнетающее влияние на проведение возбуждения в афферентных путях, идущих от внутренних органов. Кортиковые потенциалы, вызванные раздражением нижнего сердечного и блуждающего нервов, под влиянием d-тубокурарин-хлорида уменьшались по амплитуде, латентный период их увеличивался (рис. 39). Уровень артериального давления после введения d-тубокурарин-хлорида в указанных дозах менялся, как правило, в относительно небольшой степени, и поэтому не мог быть причиной изменения вызванных потенциалов.

Помимо d-тубокурарин-хлорида, значительным угнетающим влиянием на вызванные потенциалы коры обладает парамиион в дозах 0,5—

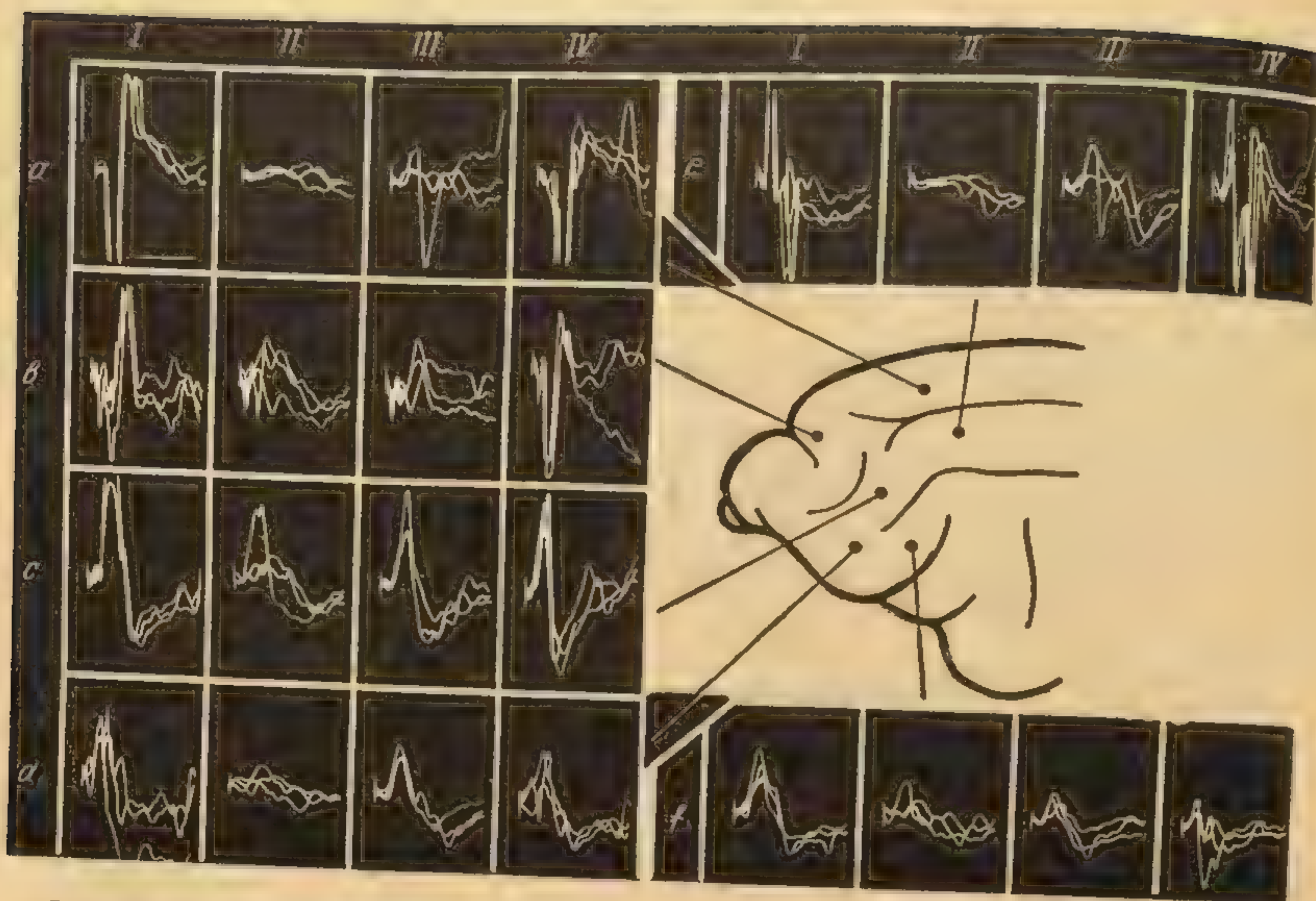


Рис. 40. Влияние парамииона на вызванные потенциалы коры головного мозга кошки при раздражении нижнего сердечного нерва. а, б, с, d, e, f — точки отведения потенциалов. I — исходный фон; II — через 10 минут после введения парамииона в дозе 1 мг/кг внутривенно; III — через 1 час; IV — через 1½ часа. Вертикальная линия — амплитуда (300 мкв). Горизонтальная линия — время (200 мсек). Частота раздражения 1 стимул в 3 секунды, напряжение 20 в. Опыт на наркотизированной кошке (хлоралоза 60 мг/кг). В течение всего опыта капельно вводили пиролаксон (1 мг/кг в час).

1 мг/кг (рис. 40). Из антидеполяризующих миорелаксантов испытывались также пиролаксон и труксилоний. Вещества вводили от 0,2 до 2 мг/кг. В этом диапазоне доз оба препарата или не влияли на амплитуду потенциалов, или изменения были незначительными.

Весьма эффективными оказались деполяризующие миорелаксанты. Так, дитилин в дозах 0,5—1 мг/кг приводил к отчетливому снижению амплитуды вызванных потенциалов продолжительностью около 50 минут (рис. 41). Выраженной активностью обладает также декаметоний. В дозах 0,1—0,2 мг/кг он значительно уменьшал амплитуду потенциалов и увеличивал латентный период. Тенденция к восстановлению амплитуды потенциалов в большей части опытов наблюдалась на 40—90-й минуте. Артериальное давление при введении дитилина и декаметония не снижалось (иногда несколько повышалось).

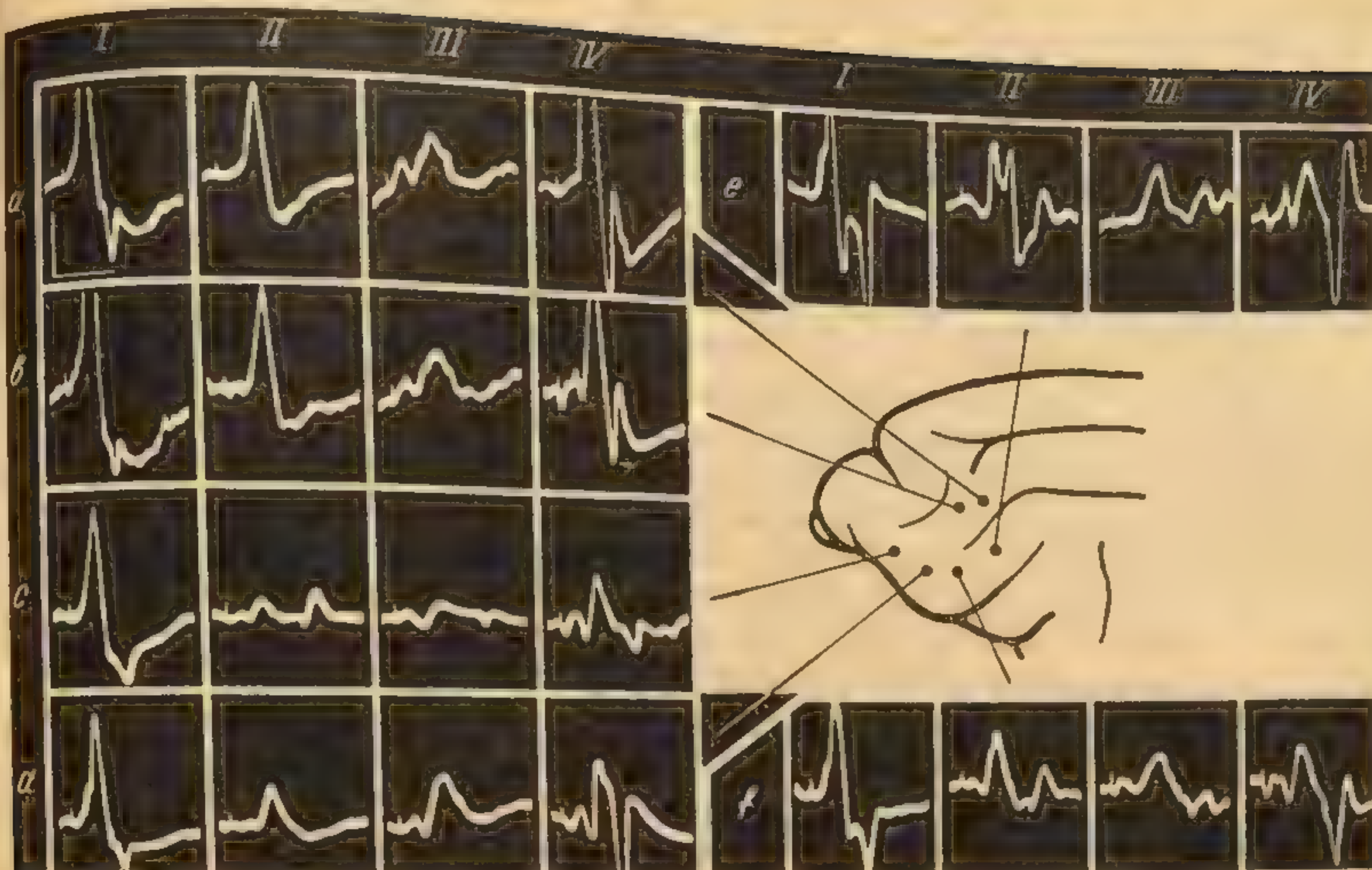


Рис. 41. Влияние дитилина на вызванные потенциалы коры головного мозга кошки при раздражении нижнего сердечного нерва.

a, b, c, d, e, f — точки отведения потенциалов. *I* — исходный фон; *II* — через 8 минут после первого введения дитилина в дозе 0,5 мг/кг; *III* — через 5 минут после второго введения дитилина в дозе 0,5 мг/кг; *IV* — через 1 час после второго введения дитилина. Вертикальная линия — амплитуда (150 мкВ). Горизонтальная линия — время (200 мсек). Частота раздражения — 1 стимул в 3 секунды, напряжение 7 в. Опыт на наркотизированной кошке (уретан 1 г с хлоралозой 60 мг/кг).

Полученные данные свидетельствуют о том, что деполяризующие курареподобные вещества — дитилин и декаметоний, а также антидеполяризующие средства — d-тубокурарин-хлорид и парамиион, оказывают угнетающее влияние на процессы синаптической передачи в афферентных системах, обеспечивающих проведение возбуждения от интероцепторов к коре больших полушарий головного мозга. При этом дитилин и декаметоний оказывают депримирующий эффект в дозах, близких к миопаралитическим.

Согласно данным, имеющимся в литературе (Oscarsson а. Rosen, 1963, 1966), группа I афферентных волокон рецепторов растяжения мышц передней конечности кошки проецируется в ростральной части задней сигмовидной извилины. Как уже было отмечено, в этой области коры также регистрируются ответы и при раздражении нижнего сердечного и блуждающего нервов. Вместе с тем было установлено (Granit, Scoglung а. Thesleff, 1953), что деполяризующие курареподобные вещества, акти-

вируя рецепторы мышечных веретен, приводят к угнетению моноспинальных рефлексов спинного мозга (Fujimori, Tokizane a. Eldred, 1959; Henatsch, Schulte a. Busch, 1959; Smith, 1963; В. К. Муратов, 1963в). Исходя из этих данных, можно допустить, что дитилин и декаметоний угнетают потенциалы, возникающие в коре при раздражении нижнего сердечного и блуждающего нервов, в результате возбуждения рецепторов растяжения и увеличения частоты афферентной импульсации. Однако такое взаимодействие потоков импульсов с интеро- и проприоцепторов, по-видимому, не происходит. Об этом свидетельствуют следующие данные. После введения дитилина (0,5—1 мг/кг) разряды в афферентных волокнах мышечных веретен через 1—3 минуты достигают максимума и через 5—10 минут перестают регистрироваться совсем (Granit, Skoglun a. Thesleff, 1953). В опытах с раздражением висцеральных нервов полное угнетение вызванных потенциалов наступало только через 5—10 минут после введения дитилина и продолжалось в течение 30—60 минут. Кроме того, было установлено, что дитилин и декаметоний угнетают кортикальные ответы при раздражении блуждающего и нижнего сердечного нервов на фоне действия пиrolаксона, который устраняет возбуждение деполяризующими миорелаксантами рецепторов растяжения. Угнетение вызванных потенциалов наступало и под влиянием антидеполяризующих миорелаксантов d-тубокурарин-хлорида и парамина, которые не вызывают учащения разрядов в афферентных волокнах мышечных веретен.

Наряду с этим отсутствие выраженного депримирующего эффекта после введения пиrolаксона и труксилония позволяет считать, что общая релаксация скелетной мускулатуры также не является причиной угнетения ответов на раздражение нижнего сердечного и блуждающего нервов, возникающего после введения декаметония, дитилина, d-тубокурарин-хлорида и парамина.

Полученные данные следует расценивать как одно из доказательств возможности прямого угнетающего влияния курареподобных средств на синаптическое проведение возбуждения в центральной нервной системе. Все это говорит о том, что миорелаксанты из группы бис-четвертичных аммониевых соединений могут проникать через гемато-энцефалический барьер в количествах, достаточных для угнетения межнейронной передачи.

Некоторый интерес представляют работы с аппликацией миорелаксантов на поверхность коры головного мозга и инъекцией их в желудочки мозга. Однако при оценке таких данных следует учитывать неадекватность подобных путей введения.

У интактных и наркотизированных животных при внутрижелудочковом или подоболочечном введении кураре вызывает гиперрефлексию и судороги (McGuigan, 1916; Л. С. Штерн, 1960а и б). Судороги у тепло-

кровных животных — мышей, крыс, морских свинок, кроликов и кошек, наблюдались не только после внутрижелудочкового или подоболочечного, но также после подкожного введения неочищенных препаратов кураре (Blume, 1934). Аналогичные данные были получены при внутримышечной инъекции кураре (Cohnberg, 1946).

В дальнейшем Salama и Wright (1950, 1951) в опытах на наркотизированных хлоралозой кошках нашли, что при интрацистернальном или интравентрикулярном введении d-тубокурарин-хлорид вызывает у животных генерализованные судороги. Эпилептиформные судороги наблюдались и у интактных животных при внутрижелудочковом введении 300 мг d-тубокурарин-хлорида (Feldberg a. Sherwood, 1954; Feldberg, 1956).

Декаметоний (1 мг), по данным Feldberg и Sherwood (1954), при внутрижелудочковом введении вызывает у интактных кошек спастическое состояние и тремор мускулатуры тела. Вместе с тем после введения этих препаратов в желудочки мозга у животных отмечали сходные симптомы возбуждения центров вегетативной иннервации (профузная саливация, рвота, дефекация, одышка).

Как показали исследования Feldberg и Fleischhauer (1963), при введении d-тубокурарин-хлорида в задний рог бокового желудочка высоковольтные разряды появляются в области гиппокампа раньше, чем в amygdala и коре головного мозга. Таким образом, можно предполагать, что изменения электроэнцефалограммы после перфузии задних рогов боковых желудочков мозга d-тубокурарин-хлоридом связаны с возбуждающим действием последнего на гиппокамп.

При перфузии d-тубокурарин-хлоридом передних рогов боковых желудочков мозга наблюдается иная картина электроэнцефалограммы. Она характеризуется преобладанием медленных волн (Carmichael et al., 1964), что, вероятно, связано с влиянием препарата на septum и другие структуры, расположенные в данной области.

Перфузия третьего желудочка d-тубокурарин-хлоридом не сопровождается эпилептиформными судорогами и какими-либо существенными изменениями электроэнцефалограммы. Carmichael с соавторами (1964) отметили при этом лишь усиление основного ритма электроэнцефалограммы. При перфузии третьего желудочка растворами d-тубокурарин-хлорида у животных наблюдается тремор скелетной мускулатуры. Анализируя это явление, Bruggencate с соавторами (1965) в опытах на наркотизированных виадрилом кошках установили, что после введения d-тубокурарин-хлорида в третий желудочек усиливается спонтанная активность α - и γ -мотонейронов спинного мозга и увеличивается амплитуда моносинаптических разрядов, вызванных раздражением икроножных нервов. По мнению авторов, d-тубокурарин-хлорид при перфузии третьего желудочка активизирует нисходящие облегчающие влияния на сегментарный аппарат. Однако этими экспериментами не было выяснено, какие

именно центры головного мозга, участвующие в регуляции деятельности спинного мозга, возбуждаются d-тубокурарин-хлоридом.

Микроинъекции d-тубокурарин-хлорида в различные подкорковые образования вызывают различные по характеру изменения электроэнцефалограммы. Так, Kumagai с соавторами (1962) в опытах на кошках, обездвиженных пиролаксоном или d-тубокурарин-хлоридом, отмечали появление одиночных разрядов в электроэнцефалограмме после микроинъекций d-тубокурарин-хлорида в область ретикулярной формации ствола головного мозга. При введении препарата в гиппокамп, amygdala, centrum medianum и хвостатое ядро на энцефалограмме появлялись группы потенциалов. После введения декаметония, дитилина и пиролаксона в указанные образования головного мозга характер электроэнцефалограммы не изменялся.

Представляют интерес результаты исследований, в которых действие курареподобных веществ изучалось с применением метода микроэлектродной регистрации активности нервных клеток и электрофоретического способа введения испытуемых веществ. С помощью указанных методических приемов Anderson и Curtis (1964) показали, что дитилин подобно ацетилхолину вызывает деполяризацию субсинаптической мембраны нейронов вентробазального ядра таламуса, а дигидро- β -эритроидин угнетает разряды этих клеток, вызванные ацетилхолином.

После внутрижелудочкового введения d-тубокурарин-хлорида в коре и таламусе наблюдается увеличение амплитуды потенциалов, вызванных раздражением афферентных нервов (Chang, 1953; Feldberg, 1956; Feldberg et al., 1956, 1957; Morlock и. Ward, 1961).

В ряде исследований была обнаружена способность d-тубокурарин-хлорида при местной аппликации блокировать так называемые дендритные потенциалы, вызванные прямым раздражением электрическим током коры головного мозга (Purpura и. Grundfest, 1956; Morlock и. Ward, 1961). На основании этих наблюдений авторы приходят к выводу, что d-тубокурарин-хлорид в первую очередь блокирует тормозные синапсы, что и является возможной причиной возбуждения центральной нервной системы. После нанесения растворов d-тубокурарин-хлорида и декаметония на поверхность коры головного мозга уменьшается величина потенциалов, вызванных раздражением транскаллезных путей (Feher et al., 1965).

О влиянии курареподобных средств на центры среднего и продолговатого мозга нет единого мнения. В опытах на наркотизированных хлоралозой кошках было показано, что неочищенные препараты кураре при интрацистернальном введении их в небольших дозах вызывают длительное повышение артериального давления и увеличение амплитуды дыхательных движений (Euler и. Wahlund, 1941). В больших дозах кураре парализовал вазомоторный центр. Инъекция кураре во внутреннюю сонную артерию сопровождалась кратковременным падением артериаль-

ного давления и брадикардией, что, по мнению авторов, свидетельствует о возбуждающем влиянии кураре на центры блуждающих нервов.

К противоположным выводам пришел Fegler (1942). В опытах на наркотизированных морфином и хлоралозой собаках он показал, что неочищенные препараты кураре при внутривенном введении предупреждают развитие брадикардии и гипотензии, вызываемых раздражением центрального конца перерезанного блуждающего нерва. В тех же опытах раздражение периферического конца блуждающего нерва вызывало и брадикардию, и гипотензию. Полученные результаты, по мнению Fegler, свидетельствуют об угнетающем влиянии кураре на соответствующие нервные центры. Кроме того, по его данным, остановка дыхания у животных под влиянием кураре происходит гораздо раньше, чем наступает блокада передачи возбуждения с диафрагмального нерва на мышцу. На основании этих наблюдений был сделан вывод о том, что дыхательный центр обладает большей чувствительностью к кураре, чем дыхательные мышцы.

У собак и кошек в условиях перекрестного кровообращения d-тубокурарин-хлорид, диплацин, дитилин и декаметоний при введении их в кровеносное русло животного-донора в обычных дозах не вызывали существенных изменений дыхания и артериального давления у животного-реципиента (Irwin a. Wells, 1957; П. К. Дьяченко, 1961). Только после введения больших доз d-тубокурарин-хлорида (около 15 мг) в артериальный анастомоз собаки-реципиента (по направлению к голове) наблюдалось возбуждение дыхания (Sakuma, 1959). Однако в контрольных опытах на наркотизированных собаках d-тубокурарин-хлорид после введения его в сонную артерию в дозе 1—6 мг не вызывал изменений частоты и амплитуды спонтанных импульсов в диафрагмальных нервах. Вместе с тем Vasilescu с соавторами (1960) в опытах с перекрестным кровообращением на собаках наблюдали остановку дыхания у животного-реципиента после внутривенного введения животному-донору d-тубокурарин-хлорида в дозе 0,6 мг/кг.

Эти авторы выдвигают также гипотезу об угнетающем влиянии d-тубокурарин-хлорида на ретикулярную формацию ствола головного мозга. В подтверждение этого предположения они указывают на изменения электроэнцефалограммы у собак-реципиентов после введения d-тубокурарин-хлорида животным-донорам. Однако прямые экспериментальные данные других исследователей дают основание считать, что d-тубокурарин-хлорид и другие миорелаксанты (диплацин, дитилин) не оказывают влияния на активность нейронов ретикулярной формации ствола головного мозга. Так, П. К. Дьяченко (1961) в опытах на кошках не обнаружил влияния d-тубокурарин-хлорида, диплацина и дитилина на вызванные потенциалы нейронов ретикулярной формации ствола головного мозга и гипоталамуса при раздражении соматических нервов. d-Тубоку-

рарин-хлорид не оказывает влияния и на спонтанную активность нейронов ретикулярной формации среднего и продолговатого мозга (Curtis a. Coizumi, 1961). Исключением является парамин. Как было установлено В. И. Скоробогатовым (1961), после внутривенной инъекции параминона наблюдается изменение спонтанной биоэлектрической активности коры головного мозга (десинхронизация электроэнцефалограммы). Они аналогичны изменениям электроэнцефалограммы, вызываемым прямым раздражением ретикулярной формации или введением холиномиметических средств. Способность атропина предупреждать реакцию активации электроэнцефалограммы в ответ на раздражение ретикулярной формации при введении параминона и холиномиметических средств позволило высказать предположение, что параминон оказывает возбуждающее влияние на холинореактивные структуры восходящей активирующей системы ствола головного мозга.

Показано, что многие курареподобные средства оказывают угнетающее влияние на язычно-челюстной рефлекс, центры которого расположены в варолиевом мосту и продолговатом мозгу (В. К. Муратов, 1963а, б). В этом направлении изучались d-тубокурарин-хлорид, параминон, диплацин, труксилоний, дитилин и декаметоний. Из испытанных веществ только труксилоний оказывал отчетливое влияние на амплитуду и латентный период одиночных разрядов в эфферентной части язычно-челюстного рефлекса, вызванных электрическим раздражением язычного нерва. После введения труксилония в дозе 0,3—0,5 мг/кг амплитуда рефлекторных разрядов при использовании одиночных супрамаксимальных раздражающих стимулов снижалась на 20—25% по сравнению с исходным уровнем. Латентный период после введения труксилония в дозах 0,5—0,8 мг/кг увеличивался на 1—1,5 мсек.

Влияние курареподобных веществ на язычно-челюстной рефлекс оценивалось также по их способности вызывать изменения лабильности соответствующих нервных центров. В условиях ритмического раздражения язычного нерва сериями супрамаксимальных стимулов отчетливые изменения лабильности язычно-челюстного рефлекса наблюдались лишь при применении труксилония. После введения 0,2—0,4 мг/кг труксилония амплитуда отдельных разрядов уменьшалась. Наступали явления трансформации импульсов, особенно выраженные при субпессимальных ритмах раздражения (40—60 стимулов в секунду), и сдвиг порога трансформации в сторону меньших частот. С увеличением дозы труксилония до 0,6—0,8 мг/кг эти изменения становились более выраженными. Другие миорелаксанты, даже в больших дозах, при применении ритмического раздражения супрамаксимальными стимулами видимого влияния на лабильность язычно-челюстного рефлекса не оказывали.

При раздражении язычного нерва сериями субмаксимальных стимулов удалось выявить изменения лабильности после введения всех

испытуемых веществ. Труксилоний и в этих условиях постановки опыта оказывал наиболее выраженное угнетающее влияние на лабильность центров язычно-челюстного рефлекса. Введение труксилония в дозе 0,2—0,3 мг/кг обычно сопровождалось резким сдвигом порога трансформации импульсов в сторону меньших частот. После введения ритме (20 стимулов в секунду) появлялся лишь первый, значительно уменьшенный по амплитуде рефлекторный разряд (рис. 42).

Другие вещества недеполяризующего типа действия (d-тубокурарин-хлорид, диплацин и парамион) оказывали значительно менее выраженное влияние на лабильность язычно-челюстного рефлекса. Так, например, явления трансформации импульсов наблюдались при введении больших доз диплацина (8—10 мг/кг) и только при высоких ритмах раздражения (60—80 стимулов в секунду). Аналогичные изменения лабильности вызывали d-тубокурарин-хлорид и парамион в дозах соответственно 0,8 — 1 мг/кг и 6—8 мг/кг.

Деполяризующие вещества — декаметоний и дитилин, в условиях ритмического раздражения сериями субмаксимальных стимулов оказывали отчетливое угнетающее влияние на функциональную подвижность центров язычно-челюстного рефлекса. Введение 0,25 мг/кг дитилина приводило обычно к снижению уровня воспроизводимых частот при высоких ритмах раздражения (60—80 стимулов в секунду). Приблизительно такие же изменения лабильности язычно-челюстного рефлекса наблюдались при применении декаметония (0,05—0,5 мг/кг).

Наблюдавшиеся под влиянием курареподобных средств изменения лабильности язычно-челюстного рефлекса, вероятно, не связаны с изменениями проприоцептивной импульсации с мышечных веретен. Вызываемые депполяризующими миорелаксантами усиление проприоцептивной импульсации, по данным ряда авторов, приводит к угнетению только моносинаптических рефлексов (Eldred et al., 1957; Henatsch u. Schulte, 1958b; Fujimori et al., 1959; В. К. Муратов, 1963б). Полисинаптические реф-



Рис. 42. Влияние труксилония на язычно-челюстной рефлекс.

Потенциалы двигательной ветви нижнечелюстного нерва: I — до введения; II — через 3 минуты после внутривенного введения труксилония (0,5 мг/кг); III — через 35 минут. Язычный нерв раздражали субмаксимальными стимулами частотой 20 ст/сек. Длительность отдельных импульсов 0,1 мсек. Опыт на децеребрированной кошке.

лексы при этом либо не изменяются, либо облегчаются. К этому следует добавить, что наибольшую активность в отношении язычно-челюстного рефлекса проявляет труксилоний, относящийся по механизму действия к группе недеполяризующих средств. Учитывая эти данные, а также то, что язычно-челюстной рефлекс является полисинаптическим, можно прийти к заключению, что отмечавшиеся под влиянием миорелаксантов изменения обусловлены прямым воздействием этих веществ на соответствующие нервные центры.

На моносинаптический рефлекс закрывания пасти, замыкающийся на том же уровне, что и язычно-челюстной, курареподобные вещества — d-тубокурарин-хлорид (0,6 мг/кг), пиралаксон (4 мг/кг), анатруксоний (0,35 мг/кг) и дитилин (0,75 мг/кг) не влияют (данные А. Е. Успенского).

Hellner и Baumgarten (1961) в опытах на наркотизированных нембуталом кошках с помощью микроэлектродов исследовали представительство афферентных волокон блуждающего нерва в вентральной части сенсорного ядра X пары черепномозговых нервов. При этом ими было отмечено, что дитилин (2 мг на животное внутривенно) подавлял разряды клеток чувствительного ядра X пары, вызванные раздражением центрального конца блуждающего нерва на шее. Раздражение этой области, как правило, вызывает депрессорную реакцию со стороны артериального давления.

Представляют интерес также данные Peiss и Manning (1959) об угнетающем влиянии d-тубокурарин-хлорида на прессорные реакции артериального давления, вызываемые у ваготомированных кошек раздражением прессорных областей продолговатого мозга и гипоталамуса. Внутривенное введение d-тубокурарин-хлорида в дозе 0,15 мг/кг, в которой вещество не блокирует передачу возбуждения в вегетативных ганглиях, почти полностью предупреждает прессорные реакции, вызываемые раздражением соответствующей области продолговатого мозга и не оказывало заметного влияния на прессорные реакции, связанные с раздражением гипоталамуса. Аналогичный эффект наблюдали авторы после введения d-тубокурарин-хлорида в сонную артерию в дозе 0,1 мг/кг или непосредственно в вазомоторные области продолговатого мозга в дозах 0,003—0,015 мг.

Выводы Peiss и Manning о прямом влиянии d-тубокурарин-хлорида на сосудодвигательные центры продолговатого мозга подтверждаются экспериментальными исследованиями McLennan (1961). В опытах на кроликах, наркотизированных тиопентал-натрием, и интактных кроликах им было показано, что d-тубокурарин-хлорид (0,35 мг/кг) предупреждает развитие депрессорных реакций артериального давления в ответ на слабое низкочастотное раздражение ушного и подкожного (п. saphenus) нервов. В некоторых случаях вместо депрессорных реакций под влиянием d-тубокурарин-хлорида возникали прессорные. Одновременно отмечалось

увеличе
вов, что
рарин-х
не выз
ской а
Ку

лектор
жений

(В. К.

было у

d-тубок

— оп

сравнен

введен

артери

d-тубок

Дн

дозах 8

гне пе

нескол

Так, п

(0,25—

Однако

умень

Полная

1,25—1

влияни

Де

являли

Эти ве

тилин

Однако

введен

щих

Но

гангли

что мо

на пре

этих в

гангли

отноше

ций ар

недепо

увеличение амплитуды разрядов в почечных ветвях симпатических нервов, что, по мнению автора, свидетельствует о прямом влиянии d-тубокурарин-хлорида на прессорные центры. Введение пиролаксона и дитилина не вызывало изменений ни депрессорных рефлексов, ни биоэлектрической активности почечных нервов.

Курареподобные вещества оказывают выраженное влияние на рефлексорные изменения артериального давления, наблюдаемые при раздражении центральных отрезков малоберцового или седалищного нервов (В. К. Муратов, 1963б, в). В опытах на децеребрированных кошках было установлено, что наиболее эффективным препаратом является d-тубокурарин-хлорид. Уже в миопаралитических дозах — 0,12—0,15 мг/кг — он вызывал уменьшение прессорных реакций на 25—30% по сравнению с исходным уровнем. Аналогичные изменения возникали при введении 2 мг/кг диплацина. Полное угнетение прессорных реакций артериального давления наблюдалось после инъекции 0,45—0,6 мг/кг d-тубокурарин-хлорида.

Диплацин полностью блокировал прессорные рефлексы только в дозах 8—10 мг/кг, в 4—5 раз превышающих миопаралитические. Другие недеполяризующие средства — парамиион и труксилоний, оказывали несколько менее выраженное влияние на величину прессорных реакций. Так, например, труксилоний в дозах, близких к миопаралитическим (0,25—0,3 мг/кг), почти не изменял величины прессорных рефлексов. Однако увеличение дозы труксилония до 0,6—0,75 мг/кг приводило к уменьшению прессорных реакций на 40—60% по сравнению с исходными. Полная блокада прессорных рефлексов наступала только после введения 1,25—1,5 мг/кг труксилония. Аналогичный эффект наблюдался под влиянием парамииона в дозе 1,5 мг/кг.

Деполяризующие вещества — декаметоний и дитилин, также проявляли определенную активность в отношении прессорных реакций. Эти вещества уже в малых дозах (декаметоний — 0,03—0,04 мг/кг, дитилин — 0,15—0,2 мг/кг) вызывали их уменьшение на 40—50% (рис. 43). Однако полного угнетения прессорных рефлексов не наступает после введения дитилина и декаметония даже в дозах, в 10—12 раз превышающих миопаралитические.

Некоторые недеполяризующие миорелаксанты обладают выраженными ганглиоблокирующими свойствами (Д. А. Харкевич, 1957, 1962б), что может играть известную роль в механизме их угнетающего влияния на прессорные рефлексы. Следует, однако, заметить, что при применении этих веществ даже в больших дозах полного угнетения симпатических ганглиев не наступает. Между тем они проявляют высокую активность в отношении прессорных рефлексов. Полное угнетение прессорных реакций артериального давления наступает после введения миорелаксантов недеполяризующего типа действия в дозах, всего лишь в 3 (d-тубокура-

рин-хлорид) или в 5 раз (диплацин, труксилоний, парамион) превышающих миопаралитические. В связи с этим не исключено, что угнетение недеполяризующими миорелаксантами прессорных рефлексов может быть связано не только с присущими им ганглиоблокирующими свойствами, но, возможно, также с их влиянием на центральную нервную систему.

Миорелаксанты депполяризующего типа действия — дитилин и декаметоний, также оказывали отчетливое угнетающее влияние на прессорные реакции, хотя и несколько менее выраженное по сравнению с

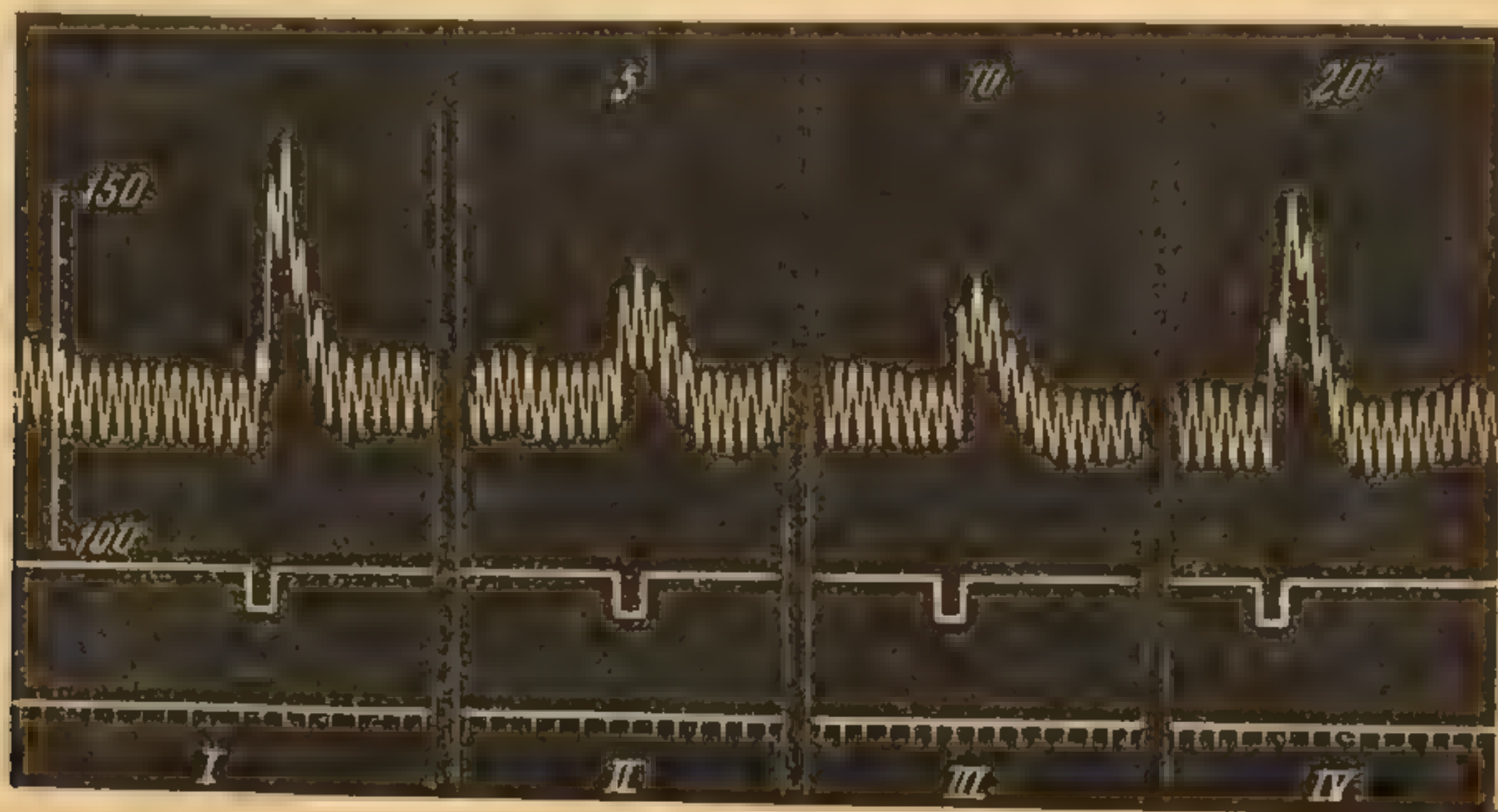


Рис. 43. Влияние дитилина на прессорный рефлекс. I — до и II, III, IV — после введения дитилина (0,25 мг/кг). Цифрами в верхней части кимограммы обозначено время в минутах после внутривенного введения дитилина. Центральный отрезок седаличного нерва раздражали прямоугольными стимулами частотой 50 ст/сек. Длительность отдельных стимулов 0,1 мсек. Опыт на децеребрированной кошке.

недеполяризующими веществами. Как известно, дитилин и декаметоний практически лишены ганглиоблокирующих свойств (литературу см. у Д. А. Харкевича, 1962в). Учитывая последнее, следует предположить, что угнетающее влияние этих веществ на прессорные рефлексы связано, очевидно, главным образом с действием их на центральные звенья соответствующих рефлекторных дуг.

Депрессорные реакции артериального давления, возникающие при раздражении центральных концов перерезанных блуждающего или депрессорного нервов, уменьшались только под влиянием недеполяризующих средств — d-тубокурарин-хлорида, диплацина, парамииона и труксилония. Наиболее эффективным в этом отношении был d-тубокурарин-хлорид, введение которого в дозах 0,15—0,2 мг/кг сопровождалось уменьшением депрессорных реакций на 20—25%. Полная блокада депрес-

сорных рефлексов наступала после введения d-тубокурарин-хлорида в дозах 0,45—0,6 мг/кг. Диплацин в дозах 1,5—2 мг/кг не оказывал заметного влияния на величину и длительность депрессорных реакций. Уменьшение этих рефлексов на 30—60% наблюдалось только после введения 8—10 мг/кг диплацина. Полного угнетения депрессорных рефлексов диплацин не вызывал даже при применении его в дозах 15—25 мг/кг. Труксилоний и парамион в дозах, близких к миопаралитическим (0,2—0,3 мг/кг), при введении к уменьшению депрессорных рефлексов на 15—20%. Выраженное угнетение депрессорных реакций, вплоть до их полного подавления, развивалось только после введения 0,75—1,5 мг/кг этих веществ.

Декаметоний и дитилин не оказывали заметного влияния на депрессорные рефлексы даже в очень больших дозах.

Учитывая влияние испытанных веществ на вегетативные ганглии, есть основание считать, что угнетение недеполяризующими миорелаксантами депрессорных рефлексов, по-видимому, в основном зависит от ганглиоблокирующих свойств этих веществ.

Влияние курареподобных средств на центральные звенья висцеральных рефлексов было убедительно показано в экспериментах с регистрацией вызванных потенциалов в преганглионарных волокнах грудного отдела пограничного симпатического ствола (В. К. Муратов, 1963в). Раздражение наносили на центральный отрезок седалищного или малоберцового нерва. При этом было обнаружено, что курареподобные вещества вызывают в большинстве случаев уменьшение амплитуды и количества спайков, составляющих отдельный полисинаптический разряд в преганглионарных ветвях пограничного симпатического ствола. Так, например, d-тубокурарин-хлорид в дозе 0,5 мг/кг вызывал некоторое уменьшение количества спайков, образующих полисинаптический потенциал, а в дозе 1 мг/кг приводил к еще более значительным изменениям. Аналогичные результаты были получены при применении 0,5—1,0 мг/кг парамиона (рис. 44), 0,5 мг/кг труксилония, 0,5—1,5 мг/кг дитилина, 0,25—0,3 мг/кг декаметония и 15—20 мг/кг диплацина.

Полученные данные свидетельствуют о возможности угнетающего влияния ряда курареподобных средств на центральные звенья висцеральных рефлексов.

Влиянию миорелаксантов на проведение возбуждения в спинальных центрах посвящено немало исследований, однако результаты их весьма противоречивы. Так, Essen (1934) не наблюдал изменений рефлекторной активности спинальных лягушек после введения неочищенных препаратов кураре.

Между тем некоторые авторы отмечали возбуждающее (стрихниноподобное) действие d-тубокурарин-хлорида на спинной мозг холоднокровных и теплокровных животных (Euler u. Wahlund, 1941; Eccles, 1946; Cohnberg, 1946).

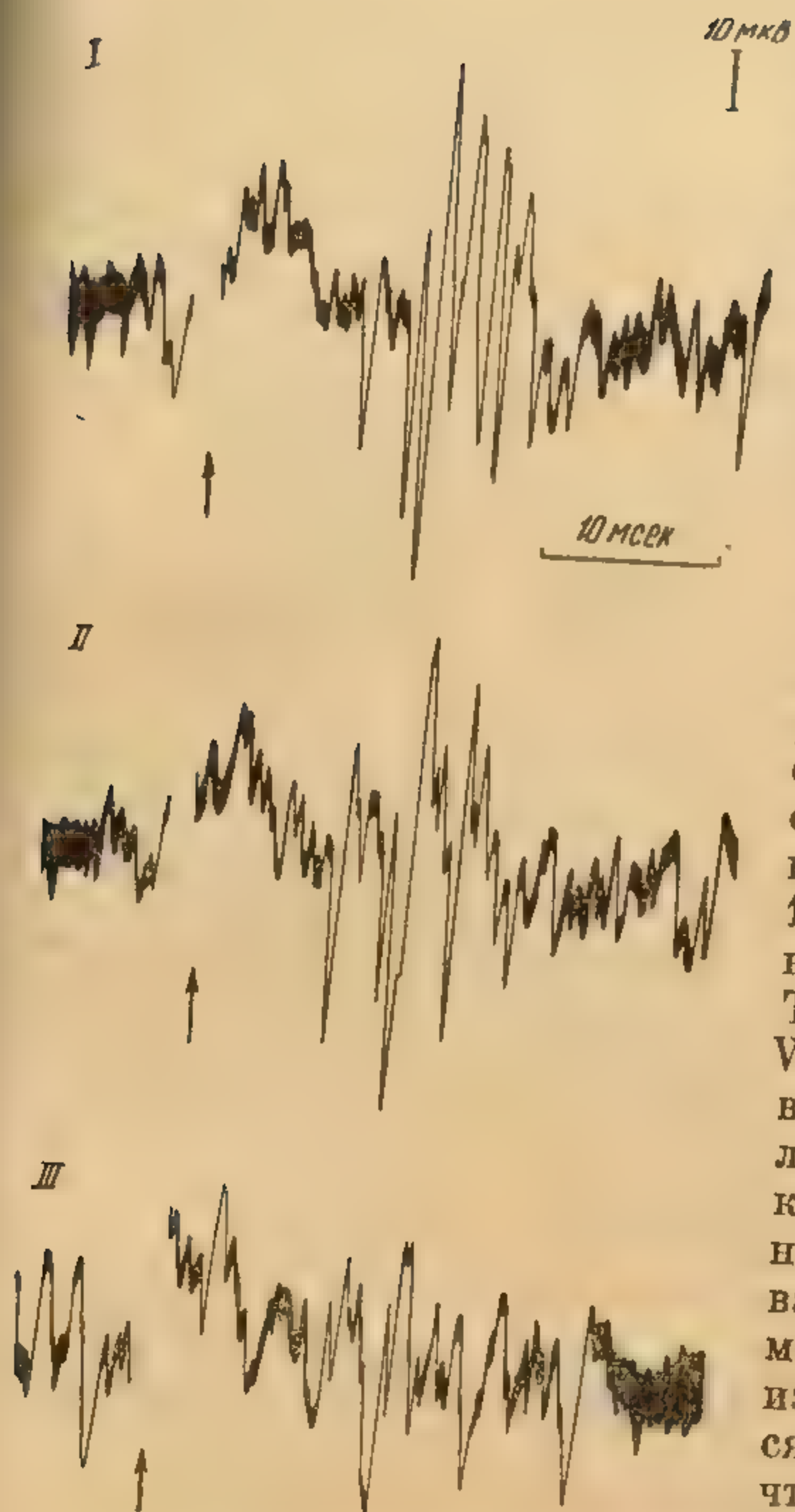


Рис. 44. Влияние парамина на потенциалы преганглионарной ветви левого пограничного симпатического ствола (Th₈).

I — до введения вещества; II — после внутривенного введения 0,5 мг/кг парамина; III — после введения 1 мг/кг парамина. Центральный отрезок левого седалищного нерва раздражали одиночными супрамаксимальными стимулами. Длительность отдельных стимулов 0,5 мсек. Вертикальной стрелкой отмечен момент раздражения. Опыт на децеребрированной кошке.

Установлено, что нанесение раствора d-тубокурарин-хлорида на спинной мозг в области первого шейного сегмента вызывает у кошек, наркотизированных тиопентал-натрием, чесательные движения и позу, характерную для чесательного рефлекса.

Это происходит благодаря избирательному возбуждающему влиянию d-тубокурарин-хлорида на соответствующие нервные центры (Feldberg и Fleischhauer, 1960).

В опытах на кошках, наркотизированных тиопентал-натрием, d-тубокурарин-хлорид в дозе 0,9 мг/кг блокировал проведение возбуждения в полисинаптических рефлекторных дугах спинного мозга, а в больших дозах — и в моносинаптических (McCawley, 1949). У спинальных кошек, по данным некоторых авторов (Bernhard и Taverner, 1951; Bernhard, Gray и Widen, 1951), после внутривенного введения d-тубокурарин-хлорида наблюдается увеличение моносинаптического экстензорного рефлекса, вызванного раздражением икрожного нерва. При этом амплитуда флексорных моносинаптических разрядов либо не изменяется, либо несколько уменьшается. У спинальных кошек было показано, что на фоне действия стрихнина внутривенное введение d-тубокурарин-хлорида уменьшает амплитуду потенциалов передних корешков спинного мозга (Taverner, 1953), причем эти изменения находятся в прямой зависимости от соотношения доз стрихнина и d-тубокурарин-хлорида. На основании полученных данных, Taverner приходит к заключению об угнетающем влиянии d-тубокурарин-хлорида на вставочные нейроны спинного мозга.

В л
декамето
такого в
отмечено
ческая
препара
возбужде
аналогич
ность ст

Один
в миопа
мозговые
хлорид т
синаптич
децеребр
вается п
Рэншоу
а также

Об
рарин-хл
детельст
нова и Д
1961; В

Из
3-эритро
наптичес
аппарата

Дей
ляется,
мотоней
Eccles с
ции выз
ропдин
веты кл
спинного
что диги
тают чув
холина

Пар
ческих
В. К. М
яние на
них кор

В литературе имеются сведения о депримирующем воздействии декаметония на флексорный рефлекс (Malorny, 1953). Основанием для такого вывода послужили результаты экспериментов, в которых было отмечено, что угнетение декаметонием флексорного рефлекса (миографическая регистрация) у децеребрированных кошек происходит от доз препарата, меньших, чем те, которые необходимы для блока передачи возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу. Дитилин в аналогичных условиях эксперимента не изменяет рефлекторную активность спинного мозга (Р. С. Рыболовлев, 1952а, 1957).

Однако большинство авторов считает, что курареподобные средства в миопаралитических дозах не оказывают прямого влияния на спинномозговые рефлексы. Так, по наблюдениям Naess (1950), d-тубокурарин-хлорид только в очень больших дозах изменяет амплитуду моно- и полисинаптических разрядов передних корешков (L_7-S_1) спинного мозга у децеребрированных кошек. Введение d-тубокурарин-хлорида не сказывается на передаче возбуждения с коллатералей мотонейронов на клетки Рэншоу (Eccles, Fatt a. Koketsu, 1954; Eccles J., Eccles R. a. Fatt, 1956), а также на пресинаптическое торможение в спинном мозге (Curtis, 1959).

Об отсутствии прямого влияния на центры спинного мозга d-тубокурарин-хлорида, диплацина, труксплония, декаметония и дитилина свидетельствуют и многие другие исследования (А. В. Вальдман, З. Н. Иванова и Д. А. Харкевич, 1955; А. И. Шаповалов, 1959; В. И. Скоробогатов, 1961; В. К. Муратов, 1963).

Из числа курареподобных средств, по-видимому, только дигидро- β -эритроидин и парамиион оказывают прямое угнетающее влияние на синаптическую передачу возбуждения в некоторых звеньях сегментарного аппарата.

Действие дигидро- β -эритроидина на сегментарный аппарат проявляется, в основном, в нарушении передачи возбуждения с коллатералей мотонейронов на клетки Рэншоу. Последнее было убедительно показано Eccles с соавторами в опытах с применением микроэлектродной регистрации вызванных ответов клеток Рэншоу. Оказалось, что дигидро- β -эритроидин гидробромид (0,1 мг/кг внутривенно) полностью блокирует ответы клеток Рэншоу на антидромное раздражение передних корешков спинного мозга (Eccles, Fatt a. Koketsu, 1954). Было обнаружено также, что дигидро- β -эритроидин гидробромид и β -эритроидин гидрохлорид угнетают чувствительность клеток Рэншоу к возбуждающему действию ацетилхолина и никотина (Eccles J., Eccles R. a. Fatt, 1956).

Парамиион угнетает проведение возбуждения в моно- и полисинаптических рефлекторных дугах спинного мозга (В. И. Скоробогатов, 1961; В. К. Муратов, 1963 в; рис. 44). Парамиион оказывает выраженное влияние на величину одиночных моно- и полисинаптических разрядов передних корешков спинного мозга. Так, после введения парамииона в дозе 0,3—

0,5 мк/кг амплитуда моносинаптических разрядов уменьшалась на 25—30%, а полисинаптических — в $1\frac{1}{2}$ —2 раза по сравнению с исходным уровнем. Увеличение дозы парамииона до 0,8—1 мг/кг приводило к полному подавлению полисинаптических и резкому снижению амплитуды моносинаптических разрядов. Парамиион оказывает выраженное влияние и на функциональную подвижность спинномозговых рефлексов. При оптимальных

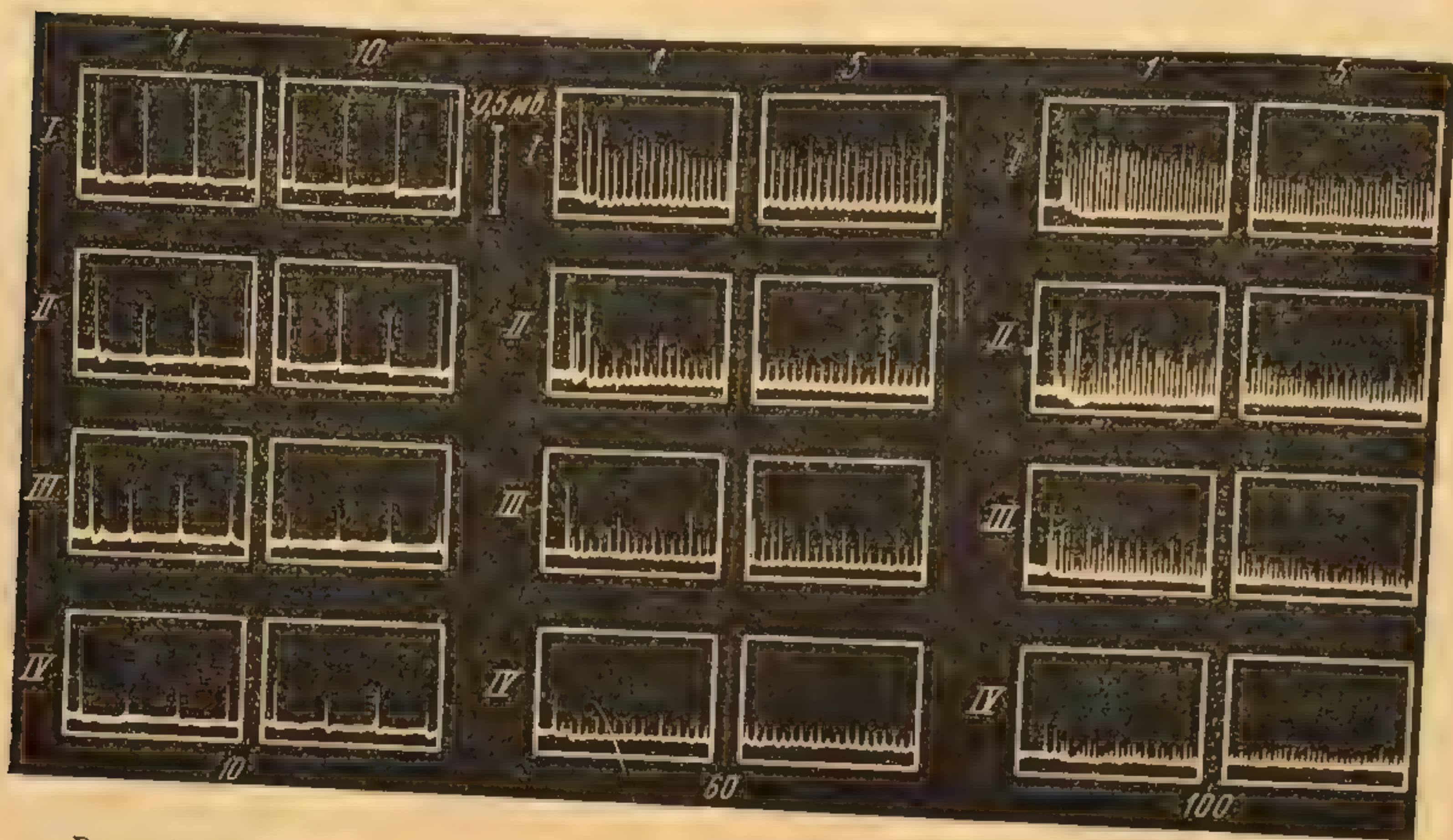


Рис. 45. Влияние парамииона на лабильность спинномозговых центров. I — до введения вещества. II—IV — после внутривенного введения парамииона в дозах 0,3 (II), 0,5 (III) и 1 мг/кг (IV). Цифрами над осциллограммами отмечено время в секундах от начала раздражения. Дорсальный корешок (S_1) раздражали сериями супрамаксимальных стимулов частотой 10, 60 и 100 ст/сек (отмечено цифрами под осциллограммами). Длительность отдельных стимулов 0,1 мсек. Потенциалы регистрировали в соответствующем переднем корешке. Опыт на децеребрированной кошке.

частотах раздражения (10—20 стимулов в секунду) под влиянием парамииона по мере увеличения его дозы от 0,3 до 1 мг/кг происходит значительное уменьшение амплитуды разрядов. Парамиион (0,3—0,5—1 мг/кг) вызывает отчетливые изменения лабильности при использовании субпессимальных частот раздражения (60—100 стимулов в секунду) (рис. 45; В. К. Муратов, 1963в). Изменения лабильности под влиянием парамииона выражаются в уменьшении амплитуды одиночных разрядов и в отчетливых явлениях трансформации импульсов.

Другие миорелаксанты (d-тубокурарин-хлорид, диплацин, труксилоний, дитилин, декаметоний), по данным В. К. Муратова, не изменяют

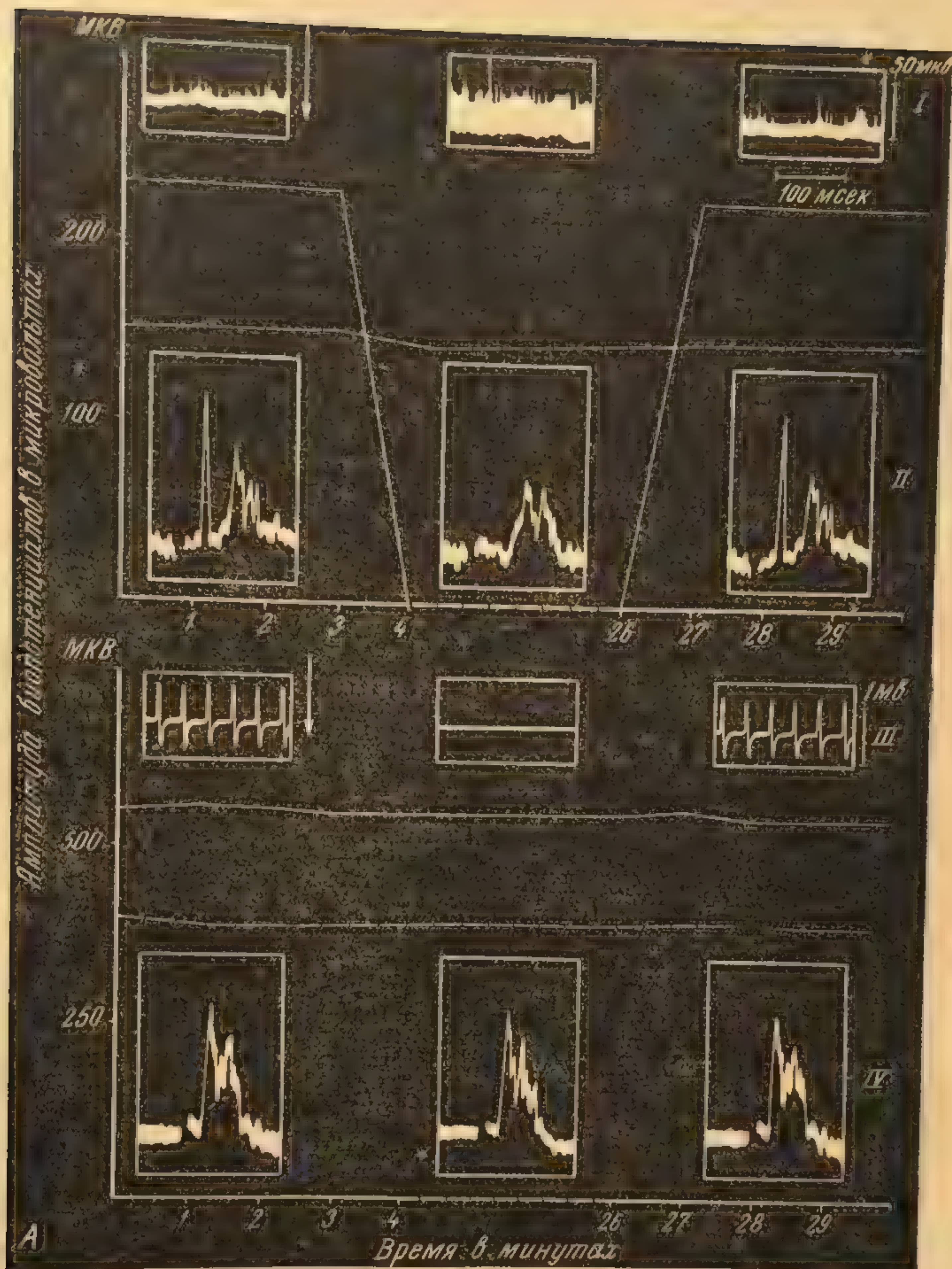


Рис. 46А. Влияние дитилина на моно- и полисинаптические разряды передних корешков спинного мозга в условиях сохранения афферентных связей (верхний график) и при деафферентации спинного мозга (нижний график).

Вертикальной стрелкой отмечено внутривенное введение дитилина (0,5 мг/кг). Сплошной линией обозначены изменения амплитуды моносинаптических разрядов, пунктирной — полисинаптических. Опыт на децеребрированной кошке. (Схему расположения электродов см. на рис. 46Б.)

амплитуду одиночных моно- и полисинаптических разрядов и не оказывают влияния на лабильность спинномозговых центров даже после введения их в дозах, в 10—20 раз превышающих миопаралитические.

Наблюдения Dun (1954) о блокирующем влиянии d-тубокурарин-хлорида на афферентные импульсы в спинномозговых ганглиях лягушки не нашли подтверждения в работах других авторов (А. И. Шаповалов, 1959; Fujimori et al., 1959).

Не было обнаружено влияния d-тубокурарин-хлорида, диплацина, парамиона, декаметония и дитилина на передачу возбуждения с пирамидных путей на мотонейроны спинного мозга и эффекты нисходящего облегчения коленного рефлекса (В. И. Скоробогатов, 1961).

Ginzel с соавторами (Ginzel, Klupp u. Werner, 1952) в опытах на парекотизированных хлоралозой и декапитированных кошке показали, что деполяризующие миорелаксанты группы дихолиновых эфиров, в том числе и дитилин, подавляют коленный рефлекс при применении их в дозах, не вызывающих угнетения нервно-мышечной передачи с седалищного нерва на икроножную мышцу. Аналогичные данные были получены при применении декаметония (Brücke, 1953; Ginzel et al., 1953; Ginzel u. Werner, 1953). Оказалось, что вещества деполяризующего типа действия — дитилин и декаметоний — угнетают коленный рефлекс (многографическая регистрация) в дозах, в которых они не оказывают влияния на флексорный и контралатеральный экстензорный рефлекс, а также на нервно-мышечную передачу.

В опытах с изолированным кровообращением нижних конечностей (Ginzel u. Werner, 1953) было показано, что угнетение коленного рефлекса не связано ни с прямым влиянием препаратов на центральную нервную систему, ни с нервно-мышечной блокадой. Основываясь на результатах исследований Granit с соавторами (1953) о возбуждающем влиянии деполяризующих веществ на рецепторы мышечных веретен, Ginzel и другие пришли к заключению, что наблюдаемое при применении дитилина и декаметония угнетение коленного рефлекса обусловлено изменениями в афферентной импульсации с мышечных веретен.

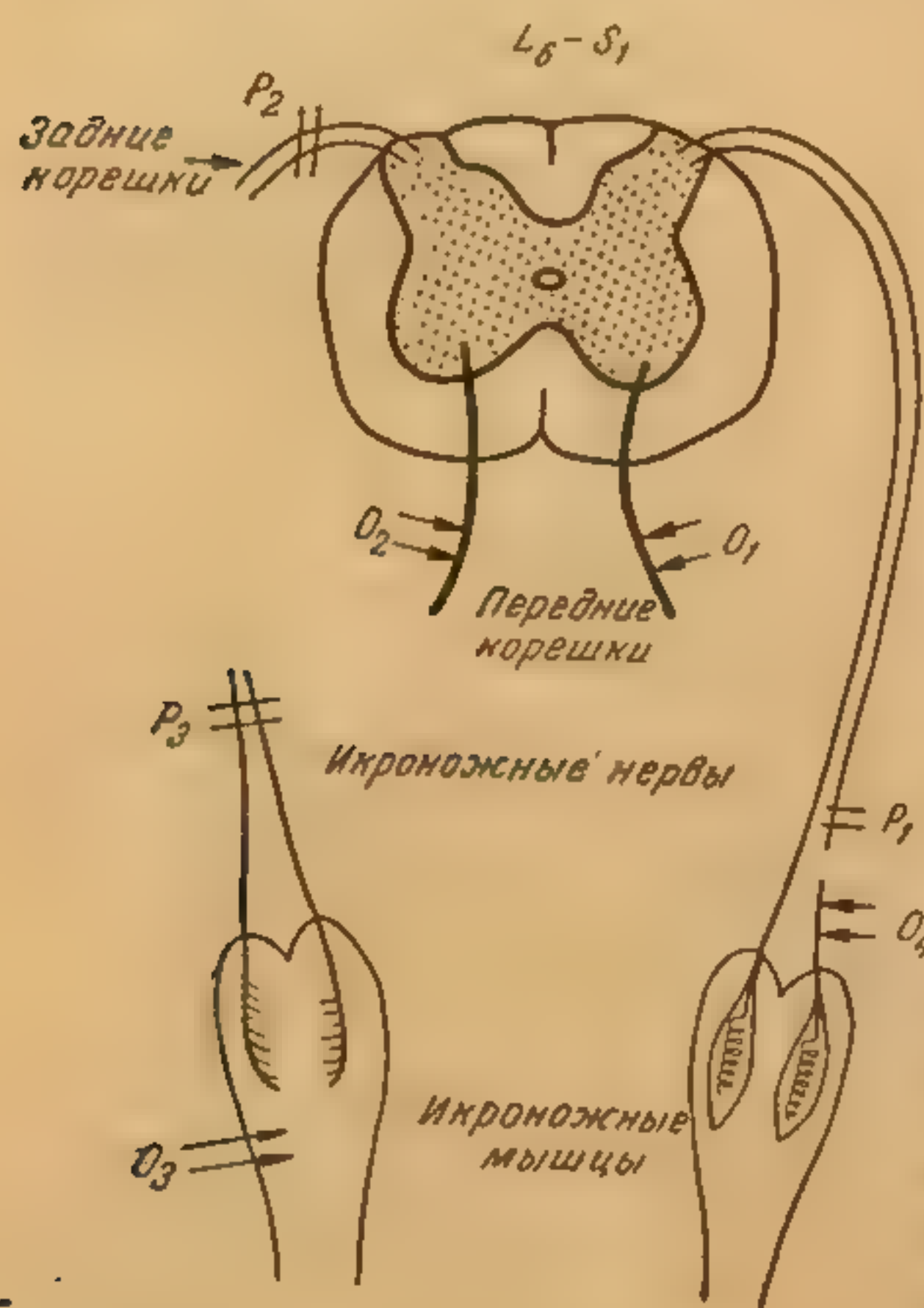


Рис. 46Б. Схема расположения электродов.

P_1 — P_3 — электроды для нанесения раздражения на соответствующие нервы и корешки спинного мозга. O_1 — O_4 — электроды для регистрации потенциалов.

Впоследствии аналогичные выводы были сделаны на основании электрофизиологических исследований (Eldred et al., 1957; Henatsch u. Schulte, 1958b, c, d; Fujimori et al., 1959; Fujimori a. Eldred, 1961; В. К. Муратов, 1963в; Kato a. Fujimori, 1965). Полученные результаты нашли подтверждение и в работах некоторых клиницистов (Brune et al., 1959, 1960a, b). Таким образом, угнетающее влияние депполяризующих миорелаксантов дитилина и декаметония на моносинаптические рефлексy спинного мозга связано с их периферическим действием. Для иллюстрации приведен рис. 46 (А и Б), на котором представлены результаты одного из опытов с дитилином (В. К. Муратов, 1963в).

Введение дитилина в дозе 0,5 мг/кг (отмечено стрелкой) приводило к резкому усилению афферентной импульсации и полному подавлению моносинаптических разрядов на стороне с интактными задними корешками. Амплитуда полисинаптических рефлексов при этом практически не изменялась. Величина спинальных рефлексов на деафферентированной стороне также не изменялась. Аналогичные результаты были получены и для декаметония. Приведенные данные подтверждают, что угнетающее влияние депполяризующих миорелаксантов на моносинаптические рефлексy спинного мозга является вторичным и связано с возбуждением рецепторов мышечных веретен.

Таким образом, накапливается все больше данных о влиянии курареподобных веществ на передачу возбуждения в центральной нервной системе. Однако сведения эти все еще недостаточны. Необходимо более точно определить спектр действия каждого из применяемых в медицинской практике курареподобных препаратов в отношении различных функций центральной нервной системы.

ПОСЛЕСЛОВИЕ

К сожалению, в связи с лимитированным объемом монографии в ней отсутствует ряд важных разделов. Так, не обсуждаются специально вопросы о биотрансформации и путях выведения из организма курареподобных средств, о значении для их эффективности рН среды, температуры, состава электролитов, об антагонистах и синергистах миорелаксантов, о влиянии на нервно-мышечную передачу веществ из других фармакологических групп и т. д. Включение этого материала значительно уменьшило бы объем сведений в других частях книги, что, по мнению автора, было нецелесообразным. Поэтому пришлось ограничиться избранными главами, надеясь, что со временем представится возможность изложить эту проблему более исчерпывающе.

Л И Т Е Р А Т У Р А

а) Отечественная

- А н и ч к о в С. В. В кн.: Ганглиолитики и блокаторы нервно-мышечных синапсов, 1958, с. 4—13.
- А н и ч к о в С. В. и Б е л е н ь к и й М. Л. Фармакол. и токсикол., 1953, 16, 1, 5—10.
- А н и ч к о в С. В. и Г р е б е н к и н а М. А. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1946, 22, 9, 3, 28—29.
- А н и ч к о в С. В. и Х р о м о в-Б о р и с о в П. В. Atti XI Congresso Societa Italiana di Anesthesiologia. Simposio Internazionale su curaro, curarosimile e curarizzanti. Venezia, 12—15, Settembre, 1958.
- А м и р о в Р. З., З о л ь н и к о в С. М., И в а н о в а В. И. и С т р а х о в С. Н. Вестн. хир., 1962, 88, 6, 57—61.
- А р е н д а р у к А. П. Исследования алкалоидов Thesium Minkwitzianum. Дисс. канд. М., 1953.
- А р е н д а р у к А. П. и С к о л д и н о в А. П. Журн. общ. химии, 1960а, 30, 484—488.
- А р е н д а р у к А. П. и С к о л д и н о в А. П. Журн. общ. химии, 1960б, 30, 489—493.
- А р е н д а р у к А. П. и С к о л д и н о в А. П. Журн. общ. химии, 1960в, 2743—2745.
- А р е н д а р у к А. П., К р а в ч у к Л. А., С к о л д и н о в А. П. и Х а р к е в и ч Д. А. В кн.: Современные проблемы фармакологии 1963, с. 138—157.
- А р е н д а р у к А. П., С к о л д и н о в А. П. и Х а р к е в и ч Д. А. IX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Секция химии и технологии лекарств. веществ. Резер. докл. и сообщ., 1965, 5, 5—6.
- Б а р к о в Н. К., В и х л я е в Ю. И. и Х а р к е в и ч Д. А. В кн.: Новые данные по фармакологии и клинике фенотиазиновых производных, 1958, 67.
- Б е л е н ь к и й М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Рига, 1959.
- Б е р и т о в И. С. Общая физиология мышечной и нервной системы, 1959.
- Б р и с к и н А. И. Фармакол. и токсикол., 1951, 6, 31.
- Б р и с к и н А. И. Труды Всесоюзн. общ. физиол., биохим. и фармакол., 1956, 3, 134—136.
- Б р и с к и н А. И. Тезисы докл. научн. конф., посв. вопр. патол. и регенер. органов кровообращения и дыхания. Ин-т эксп. биол. и мед. Сибирск. отд. АН СССР. Новосибирск, 1959, с. 72—74.

- Брискин А. И. и Гордеева Н. П. Вопросы анестезиол. и эксп. патофизиол., 1959а, с. 114—126.
- Брискин А. И., Гордеева Н. П. Тезисы докл. на секц. заседаниях IX Всесоюзн. съезда об-ва физиол., биохим. и фармакол. Минск, 1959 б, с. 58—59.
- Брискин А. И., Зислина Н. П. и Халимова К. М. Материалы 1-й научн. конф., посв. проблемам физиол., морфол. и клиники головного мозга. М., 1960, с. 25—27.
- Брискин А. И. Материалы IX Всесоюзн. фармакол. конф. Свердловск, 1961, с. 33.
- Брискин А. И. и Флеров Б. А. Фарм. и токсикол., 1961, 24, 5, 523.
- Бутаев Б. М. Фармакологическое исследование парампона, нового синтетического препарата курареподобного действия. Канд. дисс. Л., 1953.
- Бутаев Б. М. Фармакол. и токсикол., 1957, 20, 6, 60—61.
- Вальдман А. В. и Закусов В. В. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 3, 4—9.
- Вальдман А. В., Иванова З. Н. и Харкевич Д. А. Фармакол. и токсикол., 1955, 2, 3—11.
- Вихляев Ю. И. и Харкевич Д. А. Фармакол. и токсикол., 1958, 1, 44.
- Вишняков С. М., Михельсон М. Я., Рожкова Е. К. и Рыболовлев Р. С. Бюлл. exper. биол. и мед., 1952, 3, 52—56.
- Воликов А. А. В кн.: Дитилин и опыт его клинического применения. Ереван, 1957, с. 136—143.
- Воликов А. А. В кн.: Ганглиолитики и блокаторы нервно-мышечных синапсов. Ин-т exper. мед. АМН СССР. Л., 1958, с. 141—146.
- Воронцов Д. С. Общая электрофизиология, 1961.
- Высоцкая Н. Б. Фармакол. и токсикол., 1957, 4, 3—7.
- Высоцкая Н. Б., Ильина Е. И. и Харкевич Д. А. Физиол. журн. СССР, 1960, 9, 1076—1082.
- Гинецинский А. Г. и Шамарина Н. М. Успехи совр. биол., 1942, 15, 283.
- Гинецинский А. Г. и Шамарина Н. М. Труды физиол. ин-та им. И. П. Павлова, 1949, 4, 139—148.
- Григорьев М. С. и Аничков М. Н. Кураре и курареподобные препараты в хирургии. Л., 1957.
- Данилов А. Ф. Фармакол. и токсикол., 1953, 16, 6, 12—16.
- Данилов А. Ф., Михельсон М. Я. и Рыболовлев Р. С. В кн.: Дитилин и опыт его клинического применения. Ереван, 1957, с. 92—107.
- Дардымов Н. В. и Рыболовлев Р. С. Бюлл. exper. биол. и мед., 1955, 40, 11, 41.
- Дозорцева П. М. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 3, 42—48.
- Дозорцева П. М. Мед. пром. СССР, 1958, 11, 54.
- Дозорцева П. М. Фармакол. и токсикол., 1959, 22, 1, 34—38.
- Дозорцева П. М. и Машковский М. Д. Фармакол. и токсикол., 1951, 14, 4, 49—54.
- Дьяченко П. К. Вестн. хир., 1961, 87, 7, 90—97.
- Закусов В. В., Вальдман А. В., Круглов Н. А., Колядко А. А. и Харкевич Д. А. VIII съезд Всесоюзн. общ. физиол., биохим. и фармакол. Киев, 1955, с. 246.

- Кованев В. А. и Хмелевский Я. М. Вестн. АМН СССР, 1962, 8, 3.
- Кованев В. А. и Хмелевский Я. М. Вестн. АМН СССР, 1965, 4, 78—86.
- Комиссаров И. В. Здравоохран. Белоруссии, 1958, 9, 40—43.
- Комиссаров И. В. Фармакол. и токсикол., 1958, 21, 5, 51—56.
- Комиссаров И. В. В кн.: Фармакология и токсикология синтетических химических соединений. Сборник работ Минского мед. ин-та, 1959, 23, 50—63.
- Комиссаров И. В. Фармакол. и токсикол., 1960, 23, 3, 238—242.
- Комиссаров И. В. Бюлл. exper. биол. и мед., 1962а, 53, 6, 40—45.
- Комиссаров И. В. Фармакол. и токсикол., 1962б, 25, 5, 543—547.
- Комиссаров И. В. Экспериментальные исследования по фармакологии курареподобных веществ. Дисс. докт. Донецк, 1964.
- Костюк П. Г. Докл. на XX Междунар. конгр. физиол. в Брюсселе. Изд. АН СССР, 1956, с. 272.
- Кузовков А. Д. и Платонова Т. Ф. Журн. общ. химии, 1959, 29, 8, 2782—2786.
- Кузовков А. Д. и Платонова Т. Ф. Журн. общ. химии, 1961, 31, 4, 1389.
- Маевский В. Э. Фармакол. и токсикол., 1964, 2, 226—231.
- Машковский М. Д. Фармакол. и токсикол., 1955, 18, 6, 3—9.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства, 1960.
- Машковский М. Д. и Брискин А. И. Клин. мед., 1952а, 30, 10, 74.
- Машковский М. Д. и Брискин А. И. Фармакол. и токсикол., 1952б, 5, 24—32.
- Машковский М. Д. и Авакян В. А. Фармакол. и токсикол., 1959, 6, 506—512.
- Машковский М. Д. и Медведев Б. А. Фармакол. и токсикол., 1960, 5, 493—499.
- Машковский М. Д., Садритдинов Ф. Фармакол. и токсикол., 1962, 6, 685.
- Медведев Б. А. Фармакол. и токсикол., 1962, 3, 320.
- Медведев Б. А. Поиски фармакологически активных веществ в ряду производных 9-метил-3,9-дизабицикло (3, 3, 1) нонана. Дисс. канд. М., 1963.
- Михельсон В. А. В кн.: Дитилин и опыт его клинического применения. Ереван, 1957, с. 158—167.
- Михельсон М. Я., Рыболовлев Р. С., Горелик А. М. и Дардымов И. В. В кн.: Дитилин и опыт его клинического применения. Ереван, 1957.
- Михельсон В. А. и Юревич В. М. Хирургия, 1959, 35, 10, 90—94.
- Михельсон М. Я., Мнджоян А. Л., Хромов-Борисов Н. В., Рыболовлев Р. С., Займаль Э. В., Горелик А. М. и Дардымов И. В. Тезисы докл. совещ. по пробл. связи между строением и действ. лекарств. веществ. Тарту, 1956, с. 17.
- Михельсон М. Я. (под ред.) Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957.
- Михельсон М. Я. и Хромов-Борисов Н. В. Журн. Всесоюз. хим. общ. им. Д. И. Менделеева, 1964, 9, 4, 418.
- Мнджоян А. Л. (ред.) Дитилин и опыт его клинического применения. Ереван, 1957.

- Мнджоян А. Л. и Мнджоян О. Л. В кн.: Дитилин и опыт его клинического применения. Ереван, 1957, с. 7.
- Мнджоян А. Л., Мнджоян О. Л. и Гаспарян О. Е. Докл. АН Арм. ССР, 1954, 18, 1, 11—12.
- Мнджоян А. Л., Бабиян Н. А. и Гамбурян А. А. Изв. АН Арм. ССР, 1962, 15, 4, 363—369.
- Муратов В. К. Фармакол. и токсикол., 1963а, 5, 597—602.
- Муратов В. К. Biochem. Pharmacol., 1963б, suppl. 12, 168.
- Муратов В. К. О влиянии курареподобных веществ на течение некоторых рефлексов. Дисс. канд. М., 1963 в.
- Ониани Т. Н. Вопросы сравнительной физиологии нервно-мышечной передачи. Тбилиси, 1964.
- Пеликан Е. В. Протоколы засед. общ. русск. врачей, СПб, 1856—1857, 123—132.
- Пеликан Е. В. Virchows Arch. Path. u. Anat., 1856, 11, 401—410.
- Пеликан Е. В. С. R. Acad. Sci., 1857, 44, 507—509.
- Пеликан Е. и Кёлликер А. Восп.-мед. журн., 1859, 75, июнь, 3, 1—42.
- Распопова Т. В. Фармакология, 1938, 1, 2—3, 49—52.
- Рубцов М. В., Машковский М. Д., Никитская Е. С., Медведев Б. А., Усовская В. С. J. Med. Pharm. Chem., 1961, 3, 3, 441—459.
- Рыболовлев Р. С. Фармакол. и токсикол., 1952а, 3, 9—14.
- Рыболовлев Р. С. Фармакол. и токсикол., 1952б, 6, 15, 30—38.
- Рыболовлев Р. С. Фармакологическая характеристика дихолинновых эстеров дикарбоновых кислот и курареподобное действие дитилина. Канд. дисс. Л., 1953.
- Рыболовлев Р. С. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, с. 322.
- Сааков Б. А. В кн.: Дитилин и опыт его клинического применения. Ереван, 1957а, с. 56.
- Сааков Б. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1957б, 43, 6, 44—48.
- Садритдинов Ф. Фармакол. и токсикол., 1962а, 3, 327—334.
- Садритдинов Ф. Фармакол. и токсикол., 1962б, 4, 428—433.
- Садритдинов Ф. Сравнительное фармакологическое исследование симметричных бис-четвертичных аммониевых производных хинуклидина. Дисс. канд. М., 1962в.
- Самойлов А. Ф. Избранные статьи и речи. М.—Л., 1946, с. 191.
- Синицын Л. Н. и Харкевич Д. А. В кн.: Фармакология и химия. Материалы к XI Всесоюз. конф. фармакологов, посв. 100-летию со дня рождения акад. Н. П. Кравкова, М., 1965, с. 306.
- Синицын Л. Н. и Харкевич Д. А. Фармакол. и токсикол., 1967, 4, 423—427.
- Скоробогатов В. И. В кн.: Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1961, с. 251—257.
- Скоробогатов В. И. В кн.: Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1963, с. 306.
- Терехина А. И. Изучение закономерностей циркуляции мепробамата в организме в условиях однократного и повторного введения. Дисс. канд., 1965.
- Торф С. Ф., Хромов-Борисов Н. В., Бутаев Г. М. и Гребенкина М. А. Фармакол. и токсикол., 1952, 6, 12—18.
- Торф С. Ф. и Хромов-Борисов Н. В. Мед. пром. СССР, 1961, 6, 18—22.

- Турпаев Т. М. Медиаторная функция ацетилхолина и природа холинорецептора, 1962.
- Харкевич Д. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1957, 12, 70—71.
- Харкевич Д. А. Фармакол. и токсикол., 1958, 3, 12—17.
- Харкевич Д. А. В кн.: Новые данные по фармакологии коронарного кровообращения. Учен. записки Ин-та фармакологии и химиотерапии АМН СССР, М., 1960а, 2, с. 138—164.
- Харкевич Д. А. О закономерностях в строении и действии веществ, блокирующих передачу возбуждения в вегетативных ганглиях. Дисс. докт., 1960б.
- Харкевич Д. А. Фармакол. и токсикол., 1962а, 2, 151—160.
- Харкевич Д. А. Ганглионарные средства, М., 1962б.
- Харкевич Д. А. БМЭ, 1962в, т. 28, с. 235—238.
- Харкевич Д. А. Biochem. pharmacol., 1963а, suppl. to v. 12, 166—167.
- Харкевич Д. А. Фармакол. и токсикол., 1963в, 2, 172—179.
- Харкевич Д. А. Fed. proc., 1964, 23, Т 272—274.
- Харкевич Д. А. В кн.: Фармакология и химия. Материалы к XI Всесоюзн. конф. фармакол., посв. 100-летию со дня рождения акад. Н. П. Кравкова. М., 1965а, с. 374.
- Харкевич Д. А. Фармакол. и токсикол., 1966а, 1, 47—53.
- Харкевич Д. А. Фармакол. и токсикол., 1965б, 3, 305—309.
- Харкевич Д. А. Фармакол. и токсикол., 1966б, 6, 715—720.
- Харкевич Д. А. Fed. proc., 1966в, 25, Т 521—Т 523.
- Харкевич Д. А. Ganglion-blocking and ganglion-stimulating agents, 1967, Pergamon Press.
- Харкевич Д. А. и Тищенко М. И. Бюлл. exper. биол. и мед., 1957, 10, 72.
- Харкевич Д. А. и Кравчук Л. А. Фармакол. и токсикол., 1961, 3, 318—324.
- Харкевич Д. А. и Кравчук Л. А. Фармакол. и токсикол., 1963, 6, 702—707.
- Харкевич Д. А. и Кравчук Л. А. Fed. Proc., 1964, 23, Т 1327—Т 1329.
- Харкевич Д. А., Муратов В. К. и Синицын Л. Н. III Internat. Pharmacol. Congr., 1966, Sao Paulo, p. 100.
- Чухриенко Д. П. и Гринев М. М. Хирургия, 1959, 9, 97—102.
- Шамарина Н. М. Изв. АН СССР. Отд. биол. наук, 1943, 1, 39—41.
- Шамарина Н. М. Изв. АН СССР. Отд. биол. наук, 1943, 1, 50—57.
- Шамарина Н. М. В кн.: Современные проблемы электрофизиологических исследований нервной системы, 1964, с. 76.
- Шаповалов А. И. Физиол. журн. СССР, 1959, 45, 8, 952—957.
- Шаповалов А. И. Biochem. Pharmacol., 1962, 9, 213—220.
- Шаповалов А. И. Клеточные механизмы синаптической передачи. Изд. «Медицина», 1966.
- Штерн Л. С. Неприкосновенная питательная среда организма и тканей (избранные труды). М., 1960, 17—31 (а), 32—94 (б).

б) Иностранная

- Abraham V. C. a. Hilton S. M. Brit. J. Pharmacol., 1962, 18, 194—203.
- Acheson G. N. Fed. Proc., 1948, 7, 447.

- Acheson F., Bull A. B. a. Glees P. Anesthesiology, 1956, 17, 6, 802.
- Adam H. M., Hardwick D. C. a. Spencer K. E. V. Brit. J. Pharmacol., 1957, 12, 4, 397.
- Alam M., Anrep G. V., Barsoum G. S., Talaat M. a. Wieneringer E. J. Physiol., 1939, 95, 148.
- Alderson A. M. a. MacLagan J. J. Physiol., 1964, 173, 38.
- Ambache N. a. Barsoum G. S. J. Physiol., 1939, 96, 139.
- Anrep G. V., Barsoum G. S. a. Tallat M. J. Physiol., 1953, 120, 419.
- Ariens E. J. et de Groot W. M. Arch. int. Pharmacodyn, 1954, 99, 193.
- Asmis, Waser P. G., Schmid H. u. Karrer P. Helv. chim. acta, 1955, 38, 1661.
- Bain W. A., Broadwent J. L. a. Warin R. P. Lancet, 1949, 2, 47.
- Barker D. Quart. J. micr. Sci., 1948, 89, 143—186.
- Barlow R. B. Introduction to chemical pharmacology. London, 1955.
- Barlow R. B. Biochem., soc. symp., N 19, Cambridge, 1960, 46.
- Barlow R. B. a. Ing H. R. Brit. J. Pharmacol., 1948a, 3, 4, 298.
- Barlow R. B. a. Ing H. R. Nature, 1948b, 161, 718.
- Barlow R. B., Roberts T. D. a. Reid D. A. J. Pharm. a. Pharmacol., 1953, 5, 35.
- Barlow R. B., Blaschko H., Himms J. M. a. Trendelenburg U. Brit. J. Pharmacol., 1955, 10, 1, 116.
- Barlow R. B. a. Hamilton J. T. Brit. J. Pharmacol., 1962a, 18, 510.
- Barlow R. B. a. Hamilton J. T. Brit. J. Pharmacol., 1962b, 18, 543.
- Barlow R. N. a. Zoller A. Brit. J. Pharmacol., 1962, 19, 485.
- Barzaghi F., Mantegazza P. a. Riva M. Brit. J. Pharmacol., 1962, 19, 414.
- Barzaghi F., Mantegazza P. a. Riva M. Brit. J. Pharmacol., 1965, 24, 282.
- Beani L., Bianchi C. a. Ledda F. J. Physiol., 1964, 174, 172.
- Bennet A. E. Am. J. med. Sci., 1941, 202, 102.
- Bernard C. Lecons sur les effets des substances toxiques et medicamenteuses. Paris, 1857.
- Bernard C. et Pelouze T. J. C. R. Acad. Sci., 1850, 31, 533.
- Bernard C. C. R. Acad. Sci., 1856, 43, 825.
- Bernhard C. G. a. Taverner D. Brit. J. Pharmacol., 1951, 6, 4, 540.
- Bernhard C. G., Taverner D. a. Widen L. Brit. J. Pharmacol., 1951, 6, 4, 551.
- Bernhard C. G., Gray J. A. B. a. Widen L. Acta physiol. scand., 1953, 29, suppl. 106, 73.
- Beychok S. Biochem. pharmacol., 1965, 14, 1249.
- Biggs R. S., Davis M. a. Wien R. Experientia, 1964, 20, 119.
- Bigland B. a. Zaimis E. J. Physiol., 1958, 141, 420.
- Bigland B. Goetzee B., MacLagan J. a. Zaimis E. J. Physiol., 1958, 141, 425.
- Birks R. S. Canad. J. Biochem. a. Physiol., 1963, 41, 2573.
- Biscoe T. J. J. Physiol., 1962, 164, 189.
- Bliss C. J. In: Vitamin Methods, Ac. Press, N. Y., 1951, 2, 445.

- Blume W. Arch. exp. Path. u. Pharmacol., 1934, 175, 745.
 Bodman R. J. Brit. J. Pharmacol., 1952, 7, 3, 409.
 Boehm R. Arch. exp. Path. u. Pharmacol., 1910, 63, 177.
 Boehm R. Handbuch der exp. Pharmacol., 1920, 2, 179.
 Boekelheide V. a. Ainsworth C. J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 2132.
 Boissier J. R., Ratouis R., Dumont C. A. et Pagny J. C. R. Acad. Sci., 1960, 251, 25, 3114.
 Born G. V. R. a. Vane J. R. Brit. J. Pharmacol., 1952, 7, 2, 298.
 Bovet D. Rend. ist. super. sanita (Roma), 1949, 12, 180.
 Bovet D. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1951, 54, 407.
 Bovet D. In: Curare and curare-like agents, 1959, 252.
 Bovet D., Courvoisier S., Ducrot R. et Horchlois R. C. R. Acad. Sci., 1946, 223, 597.
 Bovet D., Courvoisier S., Ducrot R. et Horchlois R. C. R. Acad. Sci., 1947, 224, 1733.
 Bovet D., Depierre F. et de Lestrang J. C. R. Acad. Sci., 1947, 225, 74.
 Bovet D. a. Bovet-Nitti F. Experientia, 1948a, 4, 325.
 Bovet D. et Bovet-Nitti F. Structure et activite pharmacodynamique des medicaments du systeme nerveux vegetatif, 1948b, Edit. Kargers S. A., Bale.
 Bovet D., Bovet-Nitti F., Guarino S., Longo V. G. a. Marotto M. Rend. ist. super. sanita, 1949, 12, 106.
 Bovet D., Bovet-Nitti F., Guarino S., Longo V. G. et Fusco R. Arch. int. Pharmacodyn., 1951, 88, 1, 1.
 Bovet D. et Longo V. G. EEG clin. Neurophysiol., 1953, 5, 2, 225.
 Bovet D., Bovet-Nitti F., Bettschart A. et Scognamiglio W. Helv. Physiol. Acta, 1956, 14, 430.
 Bowman W. C. a. Rand M. J. J. Physiol., 1961, 159, 18 P.
 Bowman W. C. a. Rand M. J. Brit. J. Pharmacol., 1961, 17, 2, 176.
 Bowman W. C., Hemsworth B. A. a. Rand M. Brit. J. Pharmacol., 1962, 19, 1, 198.
 Bowman W. C. a. Hemsworth B. A. Brit. J. Pharmacol., 1965, 24, 1, 110.
 Brinling J. C. a. Smith C. M. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1960, 129, 1, 56.
 Brinling J. C. a. Smith C. M. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1960, 129, 56.
 Brittain R. T., Collier H. O. J. a. D'Arcy P. F. Brit. J. Pharmacol., 1961, 17, 1, 116.
 Boyd I. A. Symp. on Muscle receptors, 1962, Hong-Kong, 185.
 Brown G. L. J. Physiol., 1938, 92, 22 P.
 Brown G. L. a. Feldberg W. J. Physiol., 1936, 86, 290.
 Brown G. L. a. Burns B. D. J. Physiol., 1949, 108, 54 P.
 Brown B. B. a. Bailey L. Pharmacologist, 1960, 2, 2, 77.
 Brown J. M., Foldes F. F., Lunn J. N. a. Moore J. Pharmacologist, 1961, 3, 2.
 Bruggencate H. G., Henatsch H. D. u. Bossmann H. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1965, 282, 102.
 Brücke F., Klupp H. u. Kraupp O. Wien Klin. Wschr., 1954, 66 (9), 15, Apr, 260.
 Brune H. F., Schenk E. u. Voss H. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1959, 269, 6, 555—569.

- Brune H. F., Damman R. u. Schenck E. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1960, 271, 4, 397.
- Brune H. F. u. Schenck E. Dtsch. Z. Nervenheilk., 1960, 181, 5, 484.
- Brücke F. Arch. exp. Path. u. Pharmacol., 1953, 218, 1—2, 70.
- Brücke F. Pharmacol. Rev., 1956, 8, 256.
- Buchthal F. a. Lindhard J. Acta physiol. scand., 1942, 4, 136.
- Buller A. J. a. Joung M. J. J. Physiol., 1949, 109, 412.
- Bülbring E. Brit. J. Pharmacol., 1946, 1, 38—61.
- Bülbring E. a. Depierre F. Brit. J. Pharmacol., 1949, 4, 22—32.
- Bures J., Petráň M., Zachar J. Elektrofysiologické metody, v. biologickém výzkumu. Praha, 1960.
- Burns B. D. a. Paton W. D. M. J. Physiol., 1951, 115, 1, 41.
- Burstein C. L., Jackson A. a. Rovenstine E. A. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1949, 70, 718.
- Burstein C. L., Jackson A., Bishop H. F., Rovenstine E. A. Anaesthesiology, 1950, 11, 409.
- Buttle G. A. H. a. Zaimis E. J. J. Pharm. a. Pharmacol., 1949, 1, 991.
- Cannard T. H. a. Zaimis E. J. Physiol., 1959, 149, 1, 112.
- Cannon W. B. a. Rosenblueth A. Am. J. Physiol., 1933, 104, 3, 557.
- Cannon W. B. a. Rosenblueth A. Am. J. Physiol., 1937, 119, 221.
- Carey F. M., Edwards D., Lewis J. J. a. Stenlake J. B. J. Pharm. a. Pharmacol., 1959, 11, 70T—86T.
- Carey F. M., Lewis J. J., Stenlake J. B. a. Williams W. D. J. Pharm. a. Pharmacol., 1961, 13, 103T—106T.
- Carey F. M., Furst C. J., Lewis J. J. a. Stenlake J. B. J. Pharm. a. Pharmacol., 1964, 16, suppl., 89T—103T.
- Carmichael E. A., Feldberg W. a. Fleischhauer K. J. Physiol., 1964, 175, 303.
- Castillo J. C. a. de Beer E. J. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1950, 99, 458.
- Castillo J. a. Katz B. J. Physiol., 1954, 124, 586—604.
- Castillo J. a. Katz B. J. Physiol., 1955, 128, 157.
- Castillo J. a. Katz B. Progr. in Biophys. a. Biophys. Chem., 1956, 6, 121.
- Castillo J. a. Katz B. Proc. Roy. Soc., London, Ser. B., 1957, 156, 339.
- Cavallini G., Ferrari W., Mantegazza P. e. Massarani E. Il. Farmaco, 1951, 6, 7, 815.
- Cavallito C. J. Atti XI Congr. Soc. Ital. Anesthesiol., 1959a (1958), 149.
- Cavallito C. J. In: Curare and curare-like agents, 1959b, 288.
- Cavallito C. J. In: Curare and curare-like agents. Ciba Foundation Study Group, N 12, 1962, 55.
- Cavallito C. J., Schlieper D. C. a. O'Dell T. B. J. Org. Chem., 1954, 19, 5, 826.
- Cavallito C. J., Soria A. E. a. Hoppe L. O. J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 2661.
- Cavallito C. J., Gray A. P. a. Spinner E. E. J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 1862.

- Cavallito C. J., Arrowood J. G. a. O' Dell T. B. Anesthesiology, 1956, 17, 4, 547.
- Cavallito C. J. a. Sandy P. Biochem. pharmacol., 1959, 2, 233.
- Cavallito C. J. a. Gray A. P. Progress in Drug Research, 1960, 11, 135.
- Cavallito C. J., Napoli M. D. a. O' Dell T. B. Arch. int. Pharmacodyn., 1964, 149, 1-2, 188.
- Chagas C. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959a, 81, 345.
- Chagas C. In: Curare and curare-like agents, 1959b, 327.
- Chagas C. Bioelectrogenesis. Proc. Symp. on comparative Bioelectrogenesis, 1961, 341.
- Chagas C. Curare and curare-like agents. Ciba Foundation Study Group, No 12, 1962, 2.
- Chagas C., Esquibel M. A., Pérault A. M. et Michand G. C.R.A. cad. Sci., 1964, 259, 469.
- Chang H. T. J. Neurophysiol., 1953, 16, 221.
- Chang H. C. a. Gaddum J. H. J. Physiol., 1933, 79, 255.
- Chakravarty D. C. a. Jones J. W. J. Am. pharm. Ass., Sci. Ed., 1959, 48, 10, 607.
- Chardon G. C. R. Soc. Biol. 1956, 150, 3, 525.
- Chase H. F. a. Lehman A. J. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1942, 75, 265.
- Chase H. F., Lehman A. J. a. Rickards E. E. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1944, 82, 266.
- Cheymol J. Bull. Ac. nat. Méd., 1953, 137, 83.
- Cheymol J. et Bourillet F. Actual. Pharmacol., 1960, 13 ser., 63.
- Cheymol J., Delaby R., Najer H. et Gay J. C. R. Acad. Sci., 1952, 235.
- Cheymol J., Chabrier P., Bourillet F. et Smarzewska K. Therapie, 1953, 8, 929.
- Cheymol J., Delaby R., Chabrier P., Najer H. et Bourillet F. Arch. int. Pharmacodyn., 1954, 98, 2, 161.
- Cheymol J., Chabrier P., Giudecelli R., Najer H. et Bourillet F. C. R. Acad. Sci., 1957, 245, 26, 2560.
- Chou T. C. Brit. J. Pharmacol., 1947, 2, 1.
- Churchill-Davidson H. S. a. Richardson A. T. Proc. roy. Soc. Med., 1951, 45, 179.
- Churchill-Davidson H. C. a. Christie T. H. Brit. J. Anaesth., 1959, 31, 290.
- Cobb S. World Neurol., 1962, 3, 1, 72.
- Code C. F. a. McIntire F. C. In: Methods of Biochemical Analysis, New York, 1956, 3, 49.
- Cohen E. N. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1963, 141, 356.
- Cohnberg R. E. J. Lab. clin. Med., 1946, 31, 8, 866.
- Collier H. O. J. Brit. med. J., 1950, 1, 1923.
- Collier H. O. J. Brit. J. Pharmacol., 1952, 7, 3, 392.
- Collier H. O. J. In: Ciba Found. Sympos. on Histamine. London, 1956, 155.
- Collier H. O. J. a. Taylor E. P. Nature, 1949, 164, 491.
- Collier H. O. J., Hall R. A. a. Fieller E. C. Analyst., 1949, 74, 583.
- Collier H. O. J. a. Macauley B. Brit. J. Pharmacol., 1952, 7, 3, 398.

- Collier H. O. J., Gladych J. M. Z., Macauley B. a. Taylor E. P. *Nature*, 1958, 182, 1424.
- Collier H. O. J., Gladych J. M. Z., Macauley B. a. Taylor E. P. *Atti XI Congr. Soc. Ital. Anest.*, 1959, 162.
- Collison L. W. J. *Physiol.*, 1933, 80, 14 P.
- Comroe J. H. a. Dripps R. D. *Anesthesiology*, 1946, 7, 260.
- Cook I. M. a. Grinnell A. D. J. *Physiol.*, 1964, 175, 2, 203.
- Couteaux R. *Exp. cell research*, 1958, suppl. 5, 294.
- Couteaux R. In: *Structure and function of muscle*, 1960, 1, 337.
- Cowan S. L. a. Ingh H. R. J. *Physiol.*, 1934, 82, 4, 432.
- Craig L. E. *Chem. Rev.*, 1948, 42, 285.
- Craig L. E. a. Tarbell D. S. J. *Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 2783.
- Craig L. E. a. Tarbell D. S. J. *Am. Chem. Soc.*, 1949a, 71, 462.
- Craig L. E. a. Tarbell D. S. J. *Am. Chem. Soc.*, 1949b, 71, 465.
- Creese R., Dillon J. B., Marshall J., Sabawala P. B., Schneider D. J., Taylor D. B. a. Zinn D. E. J. *Pharmacol. a. exp. Therap.*, 1957, 119, 4, 485.
- Creese R., Taylor D. B. a. Tilton B. *Science*, 1957, 125, 3246, 494.
- Creese R., Taylor D. B. a. Tilton B. In: *Curare and curare-like agents*, 1959, 386—390.
- Creese R., Scholes N. W., Tilton B. E. a. Taylor D. B. J. *Physiol.*, 1961, 159, 17—18.
- Creese R., Taylor D. B. a. Tilton B. J. *Pharmacol. a. exp. Therap.*, 1963, 139, 1, 8.
- Crum Brown A. a. Fraser T. R. *Trans. Roy. Soc. Edinburgh*, 1868, 25, 151.
- Crum Brown A. a. Fraser T. R. *Proc. Roy. Soc. Edinburgh*, 1869 a, 6, 556.
- Crum Brown A. a. Fraser T. R. *Trans. Roy. Soc. Edinburgh*, 1869, b, 25, 693.
- Curtis D. R. J. *Physiol.*, 1959, 145, 1, 175.
- Curtis D. R., Eccles J. C. a. Eccles R. M. *Am. J. Physiol.*, 1955, 183, 606.
- Curtis D. R. a. Koizumi K. J. *Neurophysiol.*, 1961, 24, 1, 80.
- Dale H. H. *Brit. med. J.*, 1934, 1, 835.
- Dale H. H., Feldberg W. a. Vogt M. J. *Physiol.*, 1936, 86, 4, 353.
- Dallemagne M. J. *Actual. pharmacol.*, 1951, 4 ser., 1.
- Dallemagne M. J. et Philippot E. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1950, 84, 2—3, 189.
- Dallemagne M. J. et Philippot E. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1951a, 87, 1—2, 127.
- Dallemagne M. J. et Philippot E. *Arch. int. Physiol.*, 1951b, 59, 3, 374.
- Dallemagne M. J. et Philippot E. *Experientia*, 1953, 9, 427.
- Dallemagne M. J. et Philippot E. *Brit. J. Pharmacol.*, 1955, 10, 147.
- David J. P., Murayama S., Machne X. a. Unna K. R. *Int. J. Neuropharmacol.*, 1963, 2, 113.
- Davis W. A. *Am. J. Pharmacy*, 1960, 132, 122.
- Della Bella D., Villani R. e ZuanaZZi G. F. *Boll. Soc. Ital. biol. sper.*, 1956, 32, 6, 483.

- Dempsher J. a. Riker W. K. J. Physiol., 1957, 139, 145.
- Depierre F. C. R. Acad. Sci., 1947, 225, 956.
- Depierre F. et Jacob J. C. R. Acad. Sci., 1950, 231, 554.
- Dillon J., Fields J., Gumast T., Jenden D. J. a. Taylor D. B. Proc. Soc. exp. Biol., 1955, 90, 409.
- Domer F. R. a. Feldberg W. J. Physiol., 1960, 153, 35.
- Donahoe H. B., Seiwald R. J., Neumann M. M. a. Kimura K. K. J. org. Chem., 1957, 22, 68.
- Donahoe H. B., Seiwald R. J., Neumann M. M. a. Kimura K. K. J. Med. pharm. Chem., 1961, 3, 611.
- Dontas A. S. a. Nickerson M. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1957, 120, 2, 147.
- Dun F. T. J. cell. a. comp. Physiol., 1954, 44, 2, 322.
- Dunham a. Miya. J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed., 1957, 46, 208.
- Dutcher J. D. J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 419.
- Dutcher J. D. J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2221.
- Dutta N. K. a. MacIntosh F. C. Analyst., 1949, 74, 588.
- Dwyer F. P., Gyarfás E. C., Wright R. D. a. Schulman A. Nature, 1957, 179, 425.
- Eccles J. C. J. Physiol., 1943, 101, 465.
- Eccles J. C. J. Physiol., 1944, 103, 27.
- Eccles J. C. J. Neurophysiol., 1946, 9, 1, 87.
- Eccles J. The neurophysiological basis of mind, 1953.
- Eccles J. C. The physiology of nerve cells, 1957.
- Eccles J. The physiology of synapses, 1964.
- Eccles J. C., Eccles R. M. a. Fatt P. J. Physiol., 1956, 131, 1, 154.
- Eccles J. C., Fatt P. a. Koketsu K. J. Physiol., 1954, 126, 3, 524.
- Eccles R. M. J. Physiol., 1952, 117, 196.
- Eckfeld D. K. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1959, 126, 1, 21.
- Eckfeld D. K. a. Tislow R. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1955, 113, 17.
- Edwards D., Lewis J. J., Stenlake J. B. a. Zoha M. S. J. Pharm. a. Pharmacol., 1957, 9, 1004.
- Edwards D., Lewis J. J., Stenlake J. B. a. Zoha M. S. J. Pharm. a. Pharmacol., 1958, 10, suppl., 106T—121T: 122T—125T.
- Edwards D., Lewis J. J., Stenlake J. B. a. Stothers F. J. Pharm. a. Pharmacol., 1959, suppl., 11, 87T—89T.
- Edwards D., Lewis J. J., McPhail D. E., Muir T. C. a. Stenlake J. B. J. Pharm. a. Pharmacol., 1960, 12, 137T—152T.
- Edwards D., Stenlake J. B., Lewis J. J. a. Stothers F. J. med. Pharmac. Chem., 1961, 3, 2, 369.
- Ehrenpreis S. Biochem. Biophys. Acta, 1960, 44, 561.
- Ehrenpreis S. Int. J. Neuropharmacol., 1962, 1, 4, 273.
- Ehrenpreis S. Proc. First. Int. Pharmacol. Meet., Pergamon Press, 1963a, 7, 119.
- Ehrenpreis S. Georgetown Med. Bull., 1963b, 16, 3, 148.
- Eldred E., Fujimori B. a. Tokizane T. Fed. Proc., 1957, 16, 1, 34.
- Eldred E., Schnitzlein H. N. a. Buchwald S. Exp. Neurol., 1960, 2, 13.
- Elmqvist D., Hofmann W. W., Quastel D. M. J., Thesleff S. a. Zelena J. In: Muscle Proc. Sympos. Univ. of Alberta, Pergamon Press, 1965, 377.

- Engbaek L. Acta Pharmacol. (Kbh.), 1948, suppl. 4.
- Erdmann W. D. u. Mercker H. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1952, 16, 563.
- Erspamer V. a. Glässer A. Brit. J. Pharmacol., 1957, 12, 176.
- Erspamer V. a. Glässer A. Brit. J. Pharmacol., 1958, 13, 4, 378.
- Essen K. W. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1934, 233, 2, 248.
- Everett G. M. Fed. Proc., 1947, 6, 2, 101.
- Everett G. M. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1948, 92, 2, 236.
- Euler U. S. u. Wahlund H. Acta physiol. scand., 1941, 2, 3—4.
- Fatt P. Physiol. Rev., 1954, 34, 4, 674.
- Fatt P. Handboock of Physiology (Neurophysiology), 1959, 1, 6, 199.
- Fatt P. a. Katz B. J. Physiol., 1951, 115, 320.
- Fegler J. J. Physiol., 1942, 100, 4, 417.
- Feher O., Klitina G. a. Molnar G. Arch. int. Pharmacodyn., 1965, 158, 2, 277—285.
- Feitelberg S. a. Pick E. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1942, 49, 4, 654.
- Feldberg W. Abstracts of Reviews XXth International Physiological Congress. Brussels, 1956, 1.
- Feldberg W. a. Holmes B. J. Physiol., 1941, 99, 3P—4P.
- Feldberg W. a. Lin R. C. Y. Brit. J. Pharmacol., 1949, 4, 33.
- Feldberg W. a. Paton W. D. M. J. Physiol., 1951, 114, 490.
- Feldberg W. a. Sherwood S. L. J. Physiol., 1954, 123, 1, 148.
- Feldberg W., Malcolm J. L. a. Sherwood S. L. J. Physiol., 1956, 132, 1, 130.
- Feldberg W., Malcolm J. L. a. Smith I. D. J. Physiol., 1957, 138, 2, 178.
- Feldberg W. a. Fleischhauer K. J. Physiol., 1960, 151, 3, 502—517.
- Feldberg W. a. Fleischhauer K. J. Physiol., 1962, 160, 258.
- Feldberg W. a. Fleischhauer K. J. Physiol., 1963, 168, 435.
- Feldman S. A. Anaesthesia, 1960, 15, 55.
- Fisher a. Kesling J. Amer. pharm. Ass., Sci. Ed., 1958, 47, 438.
- Foldes F. F. Brit. J. Anaesth., 1954, 26, 394—398.
- Foldes F. F. Muscle relaxants in anesthesiology. Illinois, 1957.
- Foldes F. F. Clin. pharmacol. a. therap., 1960, 1, 3, 345.
- Foldes F. F. Anesthesiology, 1959, 20, 464.
- Foldes F. F., Wnuck A. L., Hodges R. J. H., Thesleff S. a. de Beer E. J. Curr. research. Anesth. a. Analg., 1957, 36, 23—37.
- Foldes F. F., Mollooy R. E., Zsigmond E. K. a. Zwartz J. A. Fed. Proc., 1958, 17, 367.
- Foldes F. F., Mollooy R. E., Zsigmond E. J. a. Zwartz J. A. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1960, 129, 400.
- Foldes F. F., Hillmer N. R., Mollooy R. E. a. Monte A. P. Anesthesiology, 1960, 21, 1, 50—58.
- Foldes F. F., Monte A. P., Brunn H. M. a. Wolfson B. Anesthesiology, 1961, 22, 2, 230—236.
- Foldes F. F., Wolfson B. u. Sokoll M. Anaesthesist, 1961, 10, 210—213.
- Foldes F. F., Davidson G. M., Klonymus D. H., Duncalf D. a. Matsuzaki T. Anesthesiology, 1964, 25, 2, 173—179.
- Foldes F. F. a. Foldes V. M. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1965, 150, 2, 220.

- Folkers J. a. Major R. T. J. Am. chem. Soc., 1937, 59, 2, 1580.
 Folkers K. a. Koniuszy F. J. Am. chem. Soc., 1939, 61, 1232.
 Folkers K. a. Koniuszy F. J. Am. chem. Soc., 1940a, 62, 436.
 Folkers K., Koniuszy F. J. Am. chem. Soc., 1940b, 62, 1667.
 1944, 66, 1083.
 Fredericq H. Arch. int. Physiol., 1953, 61, 3, 355.
 Frederiksson T. Acta pharmacol. et toxicol., 1957, 13, 86.
 Frey Proc. World. Congr. Anaesth., 1956, 262.
 Frommel E., Gold P., Fleure C. Schweiz. Med. Wchschr., 1957, 48, 1480—1485.
 Fujimori B. a. Eldred E. Am. J. Physiol., 1961, 200, 4, 699.
 Fujimori B., Tokizami T. a. Eldred E. J. Neurophysiol., 1959, 22, 2, 165.
 Funke A., Krucker W. a. Depierre F. C. R. Acad. Sci., 1950, 231, 9, 498.
 Fusco R., Chiavarelli S., Palazzo G. e. Bovet D. Gazz. chim. ital., 1948, 78, 12, 951.
 Fusco R., Chiavarelli S., Palazzo G. e. Bovet D. Rend. ist. super. sanita, 1949a, 12, 56.
 Fusco R., Palazzo G., Chiavarelli S. e. Bovet D. Gazz. chim. ital., 1949b, 79, 2—3, 129.
 Fusco R., Palazzo G., Chiavarelli S. e. Bovet D. Gazz. chim. ital., 1949a, 79, 836.
 Fusco R., Palazzo G., Chiavarelli S. e. Bovet D. Rend. ist. super. sanita, 1949b, 12, 705.
 Fusco R., Rosnati V., Bovet-Nitti F. a. Bovet D. Rend. ist. super. sanita, 1949, 12, 69—80.
 Fusco R., Rosnati V., Bovet-Nitti F. e. Bovet D. In: VI Congr. naz. chimica et XXIII Congr. de Chimie industrielle. Milano, 1950.
 Galla S. I., Rosso A. G. a. Wandam L. D. Anesthesiology, 1958, 19, 9, 1.
 Gallagher C. H. a. Koch J. H. Nature, 1959, 183, 1124.
 Gellhorn E. Arch. int. Med., 1958a, 102, 3, 392.
 Gellhorn E. E. E. G. a. clin. Neurophysiol., 1958b, 10, 4, 697.
 Gesler R. M. a. Hoppe J. O. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1956a, 118, 4, 388.
 Gesler R. M., Hoppe J. O. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1956b, 118, 4, 395.
 Gill E. W., Ing H. R. Il Farmaco, Ed. Sci., 1958, 13, 244.
 Gillies, Cullen a. Griffith F. Curr. Res. Anesth., 1954, 33, 251.
 Ginsborg B. L. a. Warriner J. Brit. J. Pharmacol., 1960, 15, 410.
 Ginzell K. H. Wien. Z. Nervenheilk., 1951, 4, 321.
 Ginzell K. H., Klupp H. u. Werner G. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1951a, 213, 453.
 Ginzell K. H., Klupp H. u. Werner G. Arch. int. Pharmacodyn., 1951b, 87, 1—2, 79.
 Ginzell K. H., Klupp H. u. Werner G. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1952, 215, 103.
 Ginzell K. H., Klupp H., Stormann H. u. Werner G. Arzneimittel—Forsch., 1952, 2, 271.

- Ginzel K. H., Klupp H., Stormann H. u. Werner G. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1953, 218, 4, 308.
- Girden E. J. Neurophysiol., 1948, 11, 3, 169.
- Goldberg J. H. J. lipid. res., 1961, 2, 103.
- Goodman L. S. a. Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics, 1955, 2 ed.
- Graham J. D. P. a. James G. W. L. J. Med. chem., 1961, 3, 3, 489.
- Graham W. J. H. a. Grant A. B. Brit. med. J., 1959, 1, 153.
- Granit R. Receptors and sensory perception, 1955.
- Granit R., Scoglund S., Thesleff S. Acta physiol. scand., 1953, 28, 134.
- Grant G. Brit. med. J., 1952, 1, 1352.
- Gray A. P., Spinner E. E. a. Cavallito C. J. J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 2792.
- Gray A. P., Archer W. L., Spinner E. E. a. Cavallito C. J. J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 3805.
- Griffith H. Anesth. a. Analg., 1946, 25, 1, 45.
- Griffith H. R. a. Johnson G. E. Anesthesiology, 1952, 3, 418.
- Grob D., Johns R. J. a. Harvey A. A. Johns Hopkins Hosp. Bull., 1956, 99, 195.
- Grosse E. G. a. Cullen S. C. Anesthesiology, 1945, 6, 231.
- Gryglewski R. a. Mikos E. Dissertat. Pharmac., 1964, 16, 1, 1.
- Guerier S. M., Huxley-Williams R. Anaesthesia, 1954, 9, 213.
- Guyton A. C. a. Reeder R. C. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1950, 98, 188.
- Gyermek L. a. Nador L. Acta physiol. Acad. Sci. Hung., 1952, 3, 183.
- Gyermek L., Nador K. Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 1953, 4, 1-2, 159.
- Gyermek L. a. Nador K. J. Pharm. a. Pharmacol., 1957, 9, 4, 209.
- György L., Doda M. a. Nador K. Acta physiol. Acad. Sci. Hung., 1965, 26, 4, 369.
- Haining C. G. a. Johnston R. G. Brit. J. Pharmacol., 1962, 18, 275.
- Haining C. G., Johnston R. G. a. Smith J. M. Brit. J. Pharmacol., 1960, 15, 1, 71.
- Hanna C. a. Schueler F. W. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1951, 103, 4, 346.
- Hammond P. H., Merton P. A. a. Sutton G. G. Brit. med. Bull., 1956, 12, 214.
- Hanna C., Macmillan H. a. McHugo P. B. Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 124, 3-4, 445.
- Harvey A. M., Masland R. L. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1941, 73, 3, 304.
- Hazard R., Cheymol J., Chabrier P., Corteggiani E. et Nicolas F. Arch. int. Pharmacodyn., 1950, 84, 2-3, 237.
- Hazard R., Cheymol J., Gautier J. A., Corteggiani E. et Leroi E. Arch. int. Pharmacodyn., 1952, 90, 2-3, 271.
- Hazard R., Cheymol J., Chabrier P., Corteggiani E., Muller P. et Gay Y. Arch. int. Pharmacodyn., 1953, 94, 1, 1.

- Hazard R., Chymol J., Chabrier P., Corteggiani E., Muller P. et Bourillet. Arch. int. Pharmacodyn., 1954, 96, 3-4, 462.
- Hazard R., Chymol J., Chabrier P., Gay Y. et Muller P. Therapie, 1954, 9, 3, 314.
- Hazard R., Chymol L., Chabrier P. et Gay Y. Therapie, 1956, 11, 4, 684.
- Hazard R., Chymol J., Chabrier P. et Drouin H. J. Physiol. Franc., 1957, 49, 198.
- Hazard R., Chymol J., Chabrier P. et Bourillet F. Arch. int. Pharmacodyn., 1957, 109, 1-2, 191.
- Hazard R., Chymol J., Chabrier P., Sekere A. et Bourillet F. C. R. Acad. Sci., 1960, 250, 3533.
- Hazard R., Chymol J., Chabrier P., Sekera A. et Eche-Fialaire R. Bull. Soc. chim. Fr., 1961, 2087.
- Hazard R., Chymol J., Chabrier P., Bourillet F. et Eche-Fialaire R. C. R. Acad. Sci., 1963, 257, 305.
- Hazard R., Chymol J., Chabrier P., Bourillet F. et Eche-Fialaire R. C. R. Acad. Sci., 1963, 257, 1816.
- Hellner K. u. Baumgarten R. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1961, 273, 3, 223.
- Henatsch H. D. In: Muscle receptor symposium, Hong Kong Univ. Press, 1962, 67.
- Henatsch H. D. u. Schulte F. I. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1957a, 266, 1, 88.
- Henatsch H. D. u. Schulte F. I. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1957b, 266, 1, 89.
- Henatsch H. D. u. Schulte F. I. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1958a, 234, 3, 247-263.
- Henatsch H. D. u. Schulte F. I. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1958b, 265, 440.
- Henatsch H. D. u. Schulte F. I. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1958c, 267, 3, 279-294.
- Henatsch H. D. u. Schulte F. I. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1958d, 268, 1, 36.
- Henatsch H. D. u. Schulte F. I. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1958e, 268, 2, 134.
- Henatsch H. D., Schulte F. I. u. Busch G. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1959, 270, 161.
- Henatsch H. D., Langrehr D. u. Schulte F. I. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1960, 272, 48.
- Henry T. A. The plant alkaloids, 1939, 3 ed., 372.
- Herring D. A. a. Marsh D. F. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1951, 103, 346.
- Hodges R. J. H. Brit. J. Anaesth., 1955, 27, 484.
- Hodges R. J. H. Congresso Societa Italiana Anesthesiologia (simposio internazionale so Curare o Curare-simili e Curarizzanti), 1958.
- Hildebrandt H. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1905, 53, 76.
- Hobmann J. R. a. Jones I. W. Am. Pharm. Assoc., 1954, 343, 453.
- Holaday H. A. a. Varney R. F. Cirr. no Stenlake, 1963.
- Holmes P. E. B., Jenden D. J. a. Taylor D. B. Nature, 1947, 159, 86.
- Holmes P. E. B., Jenden D. J. a. Taylor D. B. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1951, 103, 382.

- Holmstedt B. a. Whittaker V. P. Brit. J. Pharmacol., 1958, 13, 308.
- Hoppe J. O. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1950, 100, 333.
- Hoppe J. O. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1951, 54, 395.
- Hoppe J. O. Anesthesiology, 1955, 16, 91.
- Hoppe J. O., Funnel J. E. a. Lape H. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1955, 115, 1, 106.
- Huidobro E. a. Atria P. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1949, 96, 4, 1, 438.
- Huidobro F. Acta physiol. Latinoam., 1955, 5, 1, 46.
- Hunt C. C. J. Physiol., 1952, 117, 359.
- Hunt C. C. J. Physiol., 1960, 151, 332.
- Hunt C. C. a. Kuffler S. W. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1950, 98, 4, 2, 96.
- Hunt R. a. Renshaw R. R. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1926, 29, 17.
- Hunt R. a. Renshaw R. R. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1929a, 35, 1, 75.
- Hunt R. a. Renshaw R. R. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1929b, 35, 2, 99.
- Hunt R. a. Renshaw R. R. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1933a, 48, 51.
- Hunt R. a. Renshaw R. R. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1933b, 48, 1, 105.
- Hunt R. a. Taveau de R. M. Brit. med. J., 1906, 2, 1788.
- Hunt R. a. Taveau de R. M. Hyg. Lab. Bull., 1911, 73 (no Hunt a. Renshaw, 1933).
- Hunter. Anaesthetist, 1959, 8, 82.
- Hutter O. F. J. Physiol., 1952a, 117, 241.
- Hutter O. F. J. Physiol., 1952b, 118, 216.
- Ing H. R. Physiol. Rev., 1936, 16, 527.
- Ing H. R. a. Wright W. M. Proc. Roy. Soc., 1931, 109b, 337.
- Ing H. R. a. Wright W. M. Proc. Roy. Soc., 1933, 114b, 48.
- Irmer W., Rotthoff F. u. Schneider H. Anaesthetist, 1953, 2, 103.
- Irwin R. L. a. Wells J. B. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1957, 119, 3, 329.
- Jacob J., Michaud G. et Funke A. Therapie, 1956, 11, 4, 666.
- Janot M. M. —M., Laine F. et Goutarel M. R. Ann. pharm. franc., 1960, 18, 673.
- Jenden D. J. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1955, 114, 398.
- Jenden D. J., Kamijo K. a. Taylor D. B. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1951, 103, 4, 348.
- Jenden D. J., Kamijo K. a. Taylor D. B. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1954, 111, 2, 229.
- Jenkinson D. H. J. Physiol., 1960, 152, 309.
- Jewell P. A. a. Zaimis E. J. J. Physiol., 1954, 124, 3, 417.
- Jones R. J. In: Miastenia Gravis, Sec. int. sympos., 1960, 5.
- Jones C. S., Meyerovitz G. S. a. Sweeney G. D. Curr. res-earch. Anesth. a. Analg., 1956, 35, 4, 425.
- Karrer P. a. Waser P. G. Helv. chim. acta, 1949, 32, 409.
- Kato M. a. Fujimori B. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1965, 149, 1, 124.
- Katz R. L. Anesthesiology, 1966, 27, 1, 52.
- Katz B. a. Milledi R. J. Physiol., 1961, 155, 399.

- Kellgren J. H., McGowan A. J. a. Wood D. R. Brit. med. J., 1946, 2, 898.
- Kensler C. J., Zirkle C. L., Matallana A. a. Condouris G. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1954, 112, 2, 210.
- Kerble J., Schmid H., Waser P. G. u. Karrer P. Helv. chim. acta, 1953, 36, 102.
- Kerp L. Arch. int. Pharmacodyn., 1957, 12, 1-2, 134.
- Keyl M. J. a. Whittaker V. P. Brit. J. Pharmacol., 1958, 13, 1, 103.
- Kimura K. K. a. Unna K. R. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1950, 98, 3, 286.
- Kimura K. K., Unna K. R. a. Pfeiffer C. C. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1949, 95, 2, 149.
- King H. J. Chem. Soc., 1935, 1381.
- King H. J. Chem. Soc., 1936, 1276.
- King H. J. Chem. Soc., 1937, 1472.
- King H. J. Chem. Soc., 1939, 1157.
- King H. J. Chem. Soc., 1940, 737.
- Klupp H., Kraupp O., Stormann H. u. Stumpf Ch. Arch. int. Pharmacodyn., 1953, 96, 2, 161.
- Klupp H., Ginzel K. H. u. Werner G. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1953, 218, 1-2, 141.
- Klupp H. u. Kraupp O. Arch. int. Pharmacodyn., 1954, 98, 3, 340.
- Kootz F. u. Kübler E. Arzneimittelforsch., 1955, 5, 1, 25.
- Kopacova L. a. Vrba C. Českoslov. farm., 1961, 10, 133.
- Kölliker A. C. R. Acad. Sci., 1856a, 43, 791.
- Kölliker A. Arch. path. Anat. Physiol., 1856b, 10, 3.
- Kraupp O., Klupp H., Stormann H. u. Stumpf C. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1954, 222, 188.
- Krnjević K. a. Miledi R. Nature, 1958, 182, 805.
- Krnjević K. a. Mitchell J. F. Nature, 1960, 186, 241.
- Krnjević K. a. Mitchell J. F. J. Physiol., 1961, 155, 246.
- Kuffler S. W. J. Neurophysiol., 1942, 5, 18.
- Kuffler S. W. J. Neurophysiol., 1942, 5, 309.
- Kuffler S. W. J. Neurophysiol., 1945, 8, 77.
- Külz F. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1923, 98, 339.
- Külz F. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1924, 102, 283.
- Laidlaw P. P. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1913, 4, 461.
- Landmesser C. M. Anesthesiology, 1947, 8, 506.
- Lands A. N. a. Cavallito C. J. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1954, 110, 369.
- Langley J. N. J. Physiol., 1905, 33, 374.
- Langley J. N. J. Physiol., 1907, 36, 347.
- Langley J. N. J. Physiol., 1908, 37, 285.
- Langley J. N. J. Physiol., 1914, 48, 73.
- Langley J. N. J. Physiol., 1918, 52, 247.
- Langley J. N. a. Dickinson W. L. J. Physiol., 1890, 11, 509.
- Landerer D. u. Henatsch H. D. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1962, 243, 407.
- Lehman A. J., Chase H. E. a. Jonkman F. F. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1942, 75, 3, 270.
- Lesser E. J. Pharm. Pharmacol. Lond., 1961, 13, 11, 703.
- Levis S., Preat S. et Dauby J. Arch. int. Pharmacodyn., 1953, 93, 1, 46.

- Lewis J. J., McPhail D. E., Muir T. C. a. Stenlake J. B.
J. Pharm. Pharmacol. Lond., 1961, 13, 543.
- Lewis J. J. a. Muir T. C. Labor. practice, 1959a, 8, 10, 333.
- Lewis J. J. a. Muir T. C. Labor. practice, 1959b, 8, 11, 364.
- Lewis J. J. a. Muir T. C. Labor. practice, 1959c, 8, 12, 404.
- Lilleheil G. a. Naess K. Acta physiol. scand., 1961, 52, 120.
- Lippold O. C. J., Nicholls J. G. a. Redfearn J. W. T.
J. Physiol., 1960, 153, 218.
- Loewe S. u. Harvey S. C. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1952, 214, 214.
- Longo V. G. Experientia, 1955, 11, 2, 76.
- Loomis T. A. Arch. exp. Pharmacodyn., 1963, 141, 3—4, 412.
- Lüttringhaus A., Kerp L. u. Preugschas H. Arzneimit-
tel-Forsch., 1957, 7, 4, 222.
- Macfarlane D. W., Pelikan E. W. a. Unna K. R. J. Phar-
macol. a. exp. Therap., 1950, 100, 3, 382.
- Macfarlane D. W., Unna K. R., Pelikan E. W., Ca-
zort R. J., Sadove M. S., Nelson J. T. J. Pharmacol. a.
exp. Therap., 1950, 99, 2, 226.
- MacIntosh F. G. Canad. J. Biochem. Physiol., 1963, 41, 2555.
- MacIntosh F. C. a. Paton W. D. W. J. Physiol., 1949, 109, 1—2,
190.
- Macri F. J. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1954, 85, 603.
- Malorny G. Arch. exp. Path. u. Pharmacol., 1953, 218, 1—2, 147.
- Mantegazza P. Il Farmaco, 1955, 10, 3223.
- Mantegazza P. et Fiorio G. Il Farmaco, 1955, 6, 322.
- Marbury B. E., Artusio J. F., Wescoe W. C. a. Riker W. F.
J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1951, 103, 3, 280.
- March D. F. a. Herring D. A. J. Pharmacol. a. exp. Therap.,
1951, 103, 4, 353.
- Marshall C. R. Trans. Roy. Soc. Edinburgh, 1914/16, 50, 17, 379, 481.
- Marxer A. a. Miescher K. Helv. chim. Acta, 1951, 34, 1, 924.
- Masland R. L. a. Wigton R. S. J. Neurophysiol., 1940, 3, 269.
- Mason D. F. J. a. Wien R. Brit. J. Pharmacol., 1955, 10, 2, 124.
- Matthews P. B. C. Physiol. Rev., 1964, 44, 2, 219.
- Mautner H. a. Luisada A. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1941,
72, 386.
- Mayrhofer O. u. Hassfurth M. Wien. klin. Wschr., 1951,
63/47, 885.
- McCawley E. L. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1949, 97, 2, 129.
- McGulgan H. J. Pharmacol., 1916, 8, 471.
- McIntyre A. R. Physiol. Rev., 1947, 27, 464.
- McIntyre A. R. Curare, Chicago, 1947.
- McIntyre A. R., Dunn A. L. a. Fuller P. E. Fed. Proc., 1946,
5, 1, 67.
- McLennan A. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1961, 273, 6, 604.
- Medesan a. Stoica., 1960 (Int. no Stenlake, 1963).
- Miledi R. J. Physiol., 1960, 151, 1.
- Mongar J. L. a. Schild H. O. J. Physiol., 1952, 118, 461.
- Morlock N. a. Ward A. A. E. E. G. Clin. Neurophysiol., 1961, 13,
1, 60.
- Mushin W. W., Wein R., Mason D. F. J. a. Langston G. T.
Lancet, 1949, 1, 726.
- Mushin W. W., a. Mapleson W. W. Brit. J. Anaesth., 1964, 36,
761.

- Nachmansohn D. In: *Vitamins and Hormones*, 1945, 3, 337.
- Nachmansohn D. *Chemical and molecular basis of nerve activity*. N. Y., 1959.
- Nachmansohn D. *Biochem. Zschr.*, 1963, 338, 454.
- Nachmansohn D. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1966, 135, 136.
- Naess K. *Acta physiol. scand.*, 1950, 21, 34.
- Naess K. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1952a, 8, 148.
- Naess K. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1952b, 8, 400.
- Naess K. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 1953, 9, 196.
- Nastuk W. L. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1966, 135, 110.
- Neet K. E. a. Friess S. L. *Arch. Biochem. a. Biophys.*, 1962, 99, 484—493.
- Negwer M. *Organisch-chemische Arzneimittel and ihre Synonyma*. Berlin, 1959.
- Normann M. a. Löfström B. *J. Pharmacol. a. exp. Therap.*, 1955, 114, 2, 231.
- Ochs S. *Am. J. Physiol.*, 1959, 197, 5, 1136.
- Oproina A., Suteanu S. *Румынское медицинское обозрение*, 1960, 1, 10—14.
- Oscarsson O. a. Rosen I. *J. Physiol.*, 1963, 169, 924.
- Oscarsson O. a. Rosen I. *J. Physiol.*, 1966, 182, 164.
- Ostow M. a. Garcia F. *J. Neurophysiol.*, 1949, 12, 2, 225.
- Otsuka M. a. Endo M. *Nature*, 1960, 188, 501.
- Otsuka M., Endo M., Nonomura J. *Jap. J. Physiol.*, 1962, 12, 6, 573.
- Paintal A. S. *J. Physiol.*, 1959, 148, 252.
- Paintal A. S. *Pharmacol. Rev.*, 1964, 16, 4, 341.
- Pascoe J. E. *J. Physiol.*, 1956, 132, 1, 242.
- Paton W. D. W. *J. Pharmacy a. Pharmacol.*, 1949, 1, 273.
- Paton W. D. M. *Brit. J. Pharmacol.*, 1951, 6, 3, 499.
- Paton W. D. M. *Anesthesia*, 1953, 8, 151.
- Paton W. D. M. *J. Physiol.*, 1954, 123, 58P.
- Paton W. D. M. *Brit. J. Anaesth.*, 1956, 28, 10, 470.
- Paton W. D. M. *Pharmacol. Rev.*, 1957, 9, 2, 269.
- Paton W. D. M. *Modern trends in anaesthesia*. London, 1958, 1.
- Paton W. D. M. *Anesthesiology*, 1959, 20, 4, 453.
- Paton W. D. M. a. Zaimis E. *J. Nature*, 1948a, 161, 718.
- Paton W. D. M. a. Zaimis E. *J. Nature*, 1948b, 162, 810.
- Paton W. D. M. a. Zaimis E. *Brit. J. Pharmacol.*, 1949, 4, 381.
- Paton W. D. M. a. Zaimis E. *J. Lancet*, 1950, 2, 568.
- Paton W. D. M. a. Zaimis E. *J. J. Physiol.*, 1951, 112, 311.
- Paton W. D. M. a. Perry W. L. M. *Brit. J. Pharmacol.*, 1951, 6, 2, 299.
- Paton W. D. M. a. Zaimis E. *J. Pharmacol. Rev.*, 1952, 4, 3, 219.
- Paton W. D. M. a. Perry W. L. M. *J. Physiol.*, 1953, 43.
- Paton W. D. M. a. Waud D. R. *Brit. J. Anaesth.*, 1962a, 34, 4, 251.
- Paton W. D. M. a. Waud D. R. In: *Curare and curare-like agents*, Ciba Foundation Study Group N 12, 1962b, 34.
- Pedersen J. G. A. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 1956, 228, 371.
- Peiss C. N. a. Manning J. W. *Am. J. Physiol.*, 1959, 197, 1, 149.
- Pelikan E. W., Unna K. R., Macfarlane D. W., Cazort R. J., Sadove M. S. a. Nelson J. T. *J. Pharmacol. a. exp. Therap.*, 1950, 99, 2, 215.

- Pelikan E. W., Smith C. M. a. Unna K. R. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1954, 3, 1, 30.
- Pelikan E. W., Tether J. E. a. Unna K. R. Neurology, 1953, 3, 4, 284.
- Peruzzi P., Staderini G. a. Procacci P. Arch. Fisiol., 1961, 61, 115.
- Philippot E. et Dallemagne M. J. Arch. exp. Pharmacodyn., 1951a, 87, 1-2, 236.
- Philippot E. et Dallemagne M. J. Arch. int. Physiol., 1951b, 59, 3, 357.
- Philippot E. a. Dallemagne M. J. Experientia, 1952, 8, 273.
- Philippot E. et Dallemagne M. J. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1953, 220, 100.
- Philippot E. et Dallemagne M. J. Arch. int. Pharmacodyn., 1954, 96, 3-4, 485.
- Phillips A. P. J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 3264.
- Pick E. P. a. Unna K. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1945, 83, 1, 59.
- Pinkston J. O., Partington P. F. a. Rosenblueth A. Am. J. Physiol., 1936, 115, 3, 711.
- Podrebarac E. G. a. McEwan W. E. J. org. Chem., 1961, 26, 1165.
- Poulsen H. a. Houghs W. Acta anaesth. scand., 1957, 1, 15.
- Prescott F., Organe G. a. Rowbotham S. Lancet, 1946, 251, 2, 80.
- Preston J. B. a. Van Maanen E. F. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1953, 107, 165.
- Purpura D. P. a. Grundfest H. J. Neurophysiol., 1956, 19, 573.
- Quevauviller M. A. et Laine F. Ann. pharm. franc., 1960, 18, 678.
- Quilliam J. P. Brit. J. Pharmacol., 1957, 12, 5, 388.
- Randall L. O. Ann. New York Acad. Sci., 1951, 54, 460.
- Randall L. O. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1952a, 105, 1, 7.
- Randall L. O. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1952b, 105, 1, 16.
- Randall L. O. a. Jampolsky L. M. Am. J. Physic. Med., 1953, 32, 102.
- Rendell-Baker L., Foldes F. F., Birch J. H. a. D' Souza P. B. Brit. J. Anaesth., 1957, 29, 303.
- Riker W. F. Am. J. Med., 1953, 15, 2, 231.
- Riker W. F. Arch. Neurol., 1960, 3, 488.
- Riker W. F. a. Wescoe W. C. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1951, 54, 373.
- Riker W. F., Roberts J., Standaert F. G. a. Fujimori H. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1957, 121, 3, 286.
- Riker W. F. a. Werner G., Roberts J. a. Kuperman S. A. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1959a, 125, 2, 150.
- Riker W. F., Werner G., Roberts J. a. Kuperman S. A. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959b, 81, 328.
- Riker W. F. a. Standaert F. G. В кн.: Современные проблемы фармакологии, 1963, 115.
- Riley J. F. J. Path. Bact., 1953, 65, 471.
- Roberts D. V. a. Thesleff S. Acta anaesth. scand., 1965, 9, 165.
- Robertson J. D. J. Biophys. Biochem. Cytol., 1956, 2, 381.
- Rocha e Silva M. a. Schild H. O. J. Physiol., 1949, 109, 3-4, 448.
- Rosnati V. Gazz. chim. ital., 1950, 80, 8-9-10, 663.

- Rosnati V. Rend. ist. super. sanita, 1955, 18, 998.
 Rosnati V. Gazz. chim. ital., 1957a, 87, 2, 215.
 Rosnati V. Gazz. chim. ital., 1957b, 87, 2, 228.
 Rosnati V., Angelini-Kothny H. et Bovet D. Gazz. Chim. ital., 1958, 88, 12, 1293.
 Rossum van J. M., Ariëns E. J. a. Linssen G. N. Biochem. pharmacol., 1958a, 1, 193.
 Rossum van J. M., Ariëns E. J. a. Linssen G. H. Atti XI Congr. soc. ital. anesth., 1958b, 229.
 Rossum van J. M. a. Ariëns E. J. Arch. int. Pharmacodyn., 1959, 118, 3-4, 393.
 Rubin A. A., Mershon J., Tabachnik K. J. J. A. a. Govier W. M. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1958, 123, 2, 104.
 Rudell J. S. Lancet, 1952, 2, 341.
 Sakuma A. Tohoku J. exp. Med., 1959, 70, 3, 30.
 Salama S. a. Wright S. Brit. J. Pharmacol., 1950, 5, 49, 1, 49.
 Salama S. a. Wright S. Brit. J. Pharmacol., 1951, 6, 3, 459.
 Santesson C. G. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1894, 35, 23 (цит. no Craig, L. E., 1948).
 Schild H. O. a. Gregory R. A. Abstr. comm XVII Int. Physiol., Congr. Oxford, 1947, 208.
 Schlitter E. a. Hohl J. Helv. chim. acta, 1952, 35, 2, 29.
 Schoolman A. a. Fink B. R. E. E. G. a. clin. Neurophysiol., 1963, 15, 127.
 Schueler F. W. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1955, 115, 127.
 Schueler F. W. Internat. Rev. Neurobiol., 1960, 2, 77.
 Schueler F. W. a. Keasling H. J. J. Am. pharm. Ass. Sci. Ed., 1956, 45, 292.
 Scognamiglio W. Rend. ist. super. sanita, 1958.
 Sekera A., Vrba C. et Mengerova L. Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 124, 3-4, 336.
 Schilling M. u. Pedersen J. G. A. Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol., 1956, 228, 371.
 Shea L. T., Davidson G. M. a. Davis J. Med. J. Australia, 1954, 2, 17, 656.
 Skinner H. G. a. Young D. M. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1947, 91, 144.
 Smith C. M. Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 127, 369.
 Smith C. M. Ann. Rev. Pharmacol., 1963, 3, 223.
 Smith C. M. a. Eldred E. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1960, 131, 237.
 Smith C. M. a. Kaese H. J. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1962, 243, 320.
 Smith S. M., Brown H. O., Toman J. E. P. a. Goodman E. S. Anesthesiology, 1947, 8, 1, 1.
 Sniper W. X., Soyka K. a. Gyermek L. Brit. J. Anaesth., 1952, 24, 232-237.
 Soyka L. a. Gyermek L. J. Med. pharm. chem., 1960, 2, 4, 361.
 Standaert F. G. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1964, 143, 2, 181.
 Standaert F. G. a. Friess S. L. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1960, 128, 1, 55.
 Standaert F. G. a. Adams J. E. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1965, 149, 1, 113.
 Steg G. Acta physiol. scand., 1964, 61, suppl. 225, 1-53.

- Stenlake J. B. Progress in medicinal chemistry, 1963, 3, 1.
- Straughan D. W. Brit. J. Pharmacol., 1960, 15, 417.
- Su H. H., Kao E. T. a. Karp M. Science, 1951, 113, 743.
- Surrey A. R., Olivet A. J. a. Hoppe J. O. J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 4920.
- Takase T. To' hoku J. exp. Med., 1932, 18, 443 (цит. по Craig, 1948).
- Taverner D. Acta physiol. scand., 1953, 29, suppl. 106, 65—72.
- Taylor D. B. Pharmacol. Rev., 1951, 3, 412.
- Taylor D. B. Anesthesiology, 1959, 20, 4, 439.
- Taylor D. B. In: Curare and curare-like agents, Ciba Foundation Study Group N 12, 1962, 21.
- Taylor E. P. a. Collier H. O. J. Nature, 1951, 167, 692.
- Taylor D. B. a. Nedergaard O. A. Physiol. Rev., 1965, 45, 3, 523.
- Tabachnick J. J., Roth F. E., Mershon J., Rubin A. A., Eckhardt E. E. a. Govier W. M. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1958, 123, 2, 98.
- Thesleff S. Acta physiol. scand., 1952, 25, 348.
- Thesleff S. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1953, 218, 1—2, 142.
- Thesleff S. Acta pharmacol. toxicol., 1955a, 11, 179.
- Thesleff S. Acta physiol. Scand., 1955b, 34, 218.
- Thesleff S. Nature, 1955c, 175, 594.
- Thesleff S. J. Physiol., 1959, 148, 659.
- Thesleff S. a. Unna K. R. J. Pharmacol. exp. Ther., 1954, 111, 99.
- Thesleff S. a. Quastel D. M. J. Ann. Rev. Pharmacol., 1965, 5, 263.
- Thomas J. a. Starmer G. A. J. Pharm. Pharmacol., 1961, 13, 12, 752.
- Thompson R. E. Endocrinology, 1946, 39, 62.
- Tille J. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1890, 27, 1—2, 1.
- Trendelenburg P. Handbuch der exp. Pharmacol., 1923, 1, 564.
- Unna K. R. a. Greslin J. G. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1944, 80, 1, 53.
- Unna K., Kniazuk M. a. Greslin J. G. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1944, 80, 1, 39.
- Unna K. R., Pelikan E. W., Macfarlane D. W., Cazort R. J., Sadove M. S., Nelson J. T. a. Drucker A. P. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1950, 98, 2, 318.
- Unna K. R., Pelikan E. W., Macfarlane D. W. a. Sadove M. S. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1950, 100, 2, 201.
- Unna K. R. a. Pelikan E. W. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1951, 54, 3, 480.
- Vanderhaeghe H. Nature, 1951, 167, 527.
- Varney R. F., Linegar C. R. a. Holaday H. A. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 1949, 97, 72.
- Vasilescu V., Cinca I., Drocan J., Oproiu A., Suteau S., Rumanian Med. Rev., 1960, 4, 7—11.
- Verhey B. A. a. Voorhoeve P. E. Acta Physiol. pharmacol., Neerl., 1963, 12, 23.
- Visca A., Queci M. a. Amasio C. Minerva anesthesiol., 1958, 24, 10, 405.

- Voorheve P. E. a. Verhey B. A. *Acta physiol. pharmacol. Ncerl.*, 1963, 12, 12.
- Waser P. G. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1953, suppl. 8, 1.
- Waser P. G. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1958, 16, 171.
- Waser P. G. In: *Curare and curare-like agents*, 1959, 219.
- Waser P. G. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1962, 5, 274, 431.
- Waser P. G. a. Lüthi U. *Nature*, 1956, 178, 981.
- Waser P. G., Lüthi U. u. Huber P. *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta*, 1956, 14 C55.
- Waser P. G. a. Lüthi U. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1957, 112, 272.
- Werman R. J. *Gen. Physiol.*, 1963, 46, 517.
- Wescott D. A. a. Bendixen H. H. *Anesthesiology*, 1962, 23, 3, 324.
- West G. B. *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, 1947, 20, 518.
- Whittaker V. P. *Biochem. J.*, 1957, 66, 35P.
- Whitacre R. J. a. Fisher A. J. *Anesthesiology*, 1945, 6, 2, 124.
- Wieland a. Merz. *Chem. Ber.*, 1952, 85, 731.
- Wien R. J. *Physiol.*, 1948, 107, 44P.
- Westgate H. D. a. Van Bergen F. H. *Can. Anaest. Soc. J.*, 1962, 9, 6, 497.
- Wien R. a. Mason D. F. J. *Brit. J. Pharmacol.*, 1953, 8, 306.
- Wintersteiner O. a. Dutcher J. D. *Science*, 1943, 97, 467.
- Wright S. J. *Physiol.*, 1955, 130, 3, 35P.
- Zaimis E. J. *Brit. J. Pharmacol.*, 1950, 5, 424.
- Zaimis E. J. *J. Physiol.*, 1951, 112, 1—2, 176.
- Zaimis E. J. *Nature*, 1952, 170, 617.
- Zaimis E. J. *J. Physiol.*, 1953, 122, 238.
- Zaimis E. J. *Pharmacol. Rev.*, 1954, 6, 53.
- Zaimis E. In: *Quantitative Methods in human pharmacology and therapeutics*, 1959a, Pergamon Press, 24.
- Zaimis E. In: *Curare and curare-like agents*, 1959b, 191.
- Zaimis E. J., Churchill-Davidson H. C. a. Richardson A. T. *Nature*, 1952, 170, 617.
- Zoha M. S. *Studies on the mode of action of pharmacologically active substances from natural sources with additional studies on some synthetic neuromuscular blocking agents*, Thesis, University of Glasgow, 1958.

О Г Л А В Л Е Н И Е

Предисловие	3
Глава 1. Общая характеристика. Классификация	5
Глава 2. Методы испытания курареподобных средств	16
Глава 3. Химическое строение и курареподобная активность	39
Моно-четвертичные аммониевые соединения	39
Бис-четвертичные аммониевые соединения	69
1. Производные алифатического ряда	70
2. Алициклические производные	125
3. Ароматические производные	135
4. Гетероциклические соединения	153
Поли-опиевые соединения	177
Третичные и вторичные амины	190
Глава 4. О локализации и механизме действия курареподобных средств	199
Общая характеристика нервно-мышечной передачи	199
О локализации действия курареподобных средств	205
Об основных механизмах блокирующего действия курареподобных средств на нервно-мышечные синапсы	213
О химическом строении и физико-химических свойствах курареподобных средств, определяющих условия их взаимодействия с холинорецептивными структурами	225
О строении холинорецептивных структур	241
Глава 5. О влиянии курареподобных средств на иннервацию мышечных веретен	245
Глава 6. О выделении гистамина под влиянием курареподобных средств	252
Глава 7. Влияние курареподобных средств на вегетативную иннервацию	257
Влияние на м-холинорецептивные структуры	257
Влияние на холинэстеразу	260
Влияние на вегетативные ганглии	261
Глава 8. О влиянии курареподобных средств на центральную нервную систему	269
Послесловие	294
Литература	295

ХАРКЕВИЧ

ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

ФАРМАКОЛОГИЯ

КУРАРЕПОДОВНЫХ
СРЕДСТВ

*

РЕДАКТОР

Б. А. МЕДВЕДЕВ

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

З. А. РОМАНОВА

КОРРЕКТОР

М. Х. ЯШИНА

ХУДОЖЕСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

И. М. ИВАНОВА

ПЕРЕПЛЕТ, СУПЕР ХУДОЖНИКА

Л. КРОВИНА

Сдано в набор 15/VI 1967 г.
Подписано к печати 7/X 1968 г.
Формат бумаги $70 \times 90^{1/16}$. 20,0 печ. л.
(условных 23,4. л.). 18,96 уч.-изд. л.
Бум. тип. № 2. Тираж 5500 экз. Т-12832
МН-79

Издательство «Медицина», Москва,
Петроверигский пер., 6/8.

Ярославский полиграфкомбинат Главполиграф-
прома Комитета по печати при Совете Министров
СССР. Ярославль, ул. Свободы, 97.
Заказ № 475.
Цена 1 р. 98 к.



1874

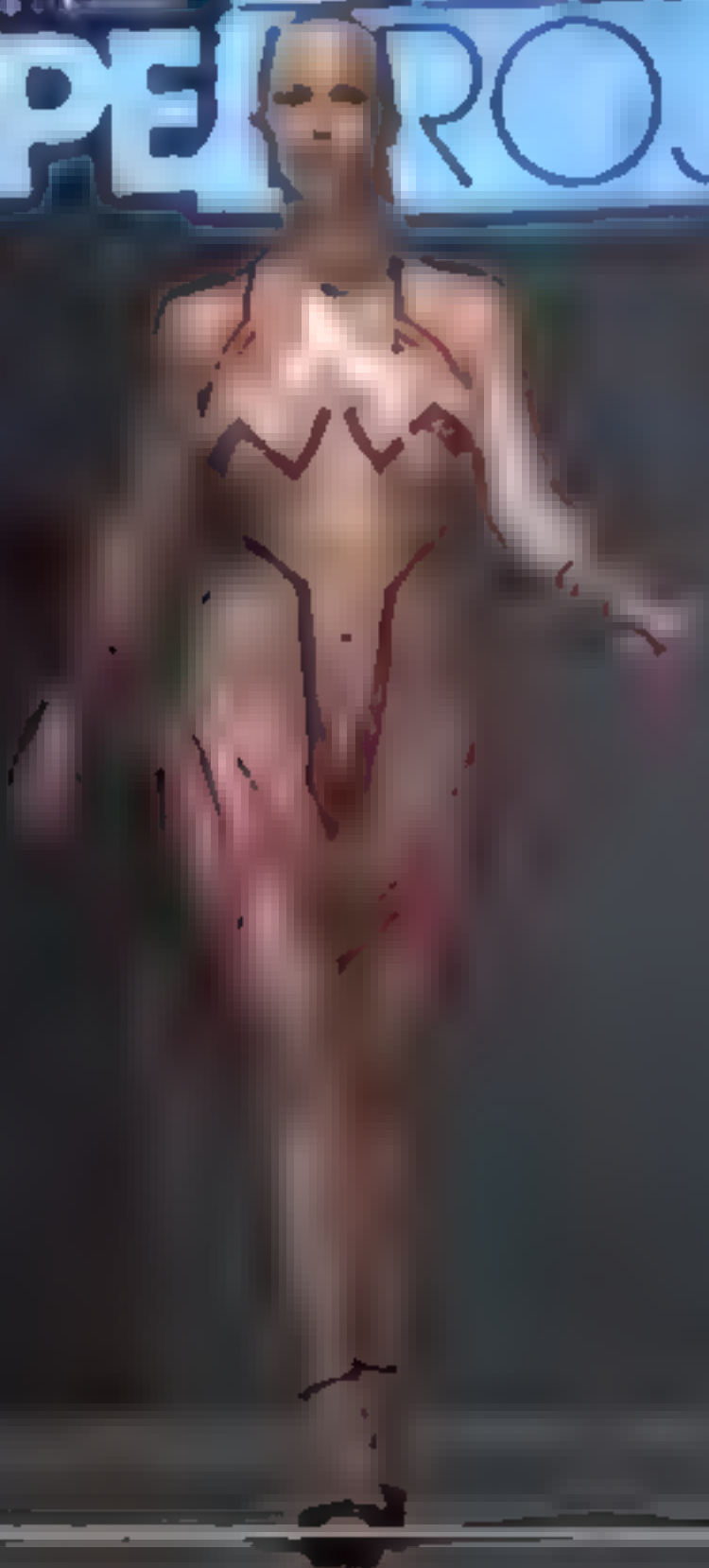
SEP 18 1874





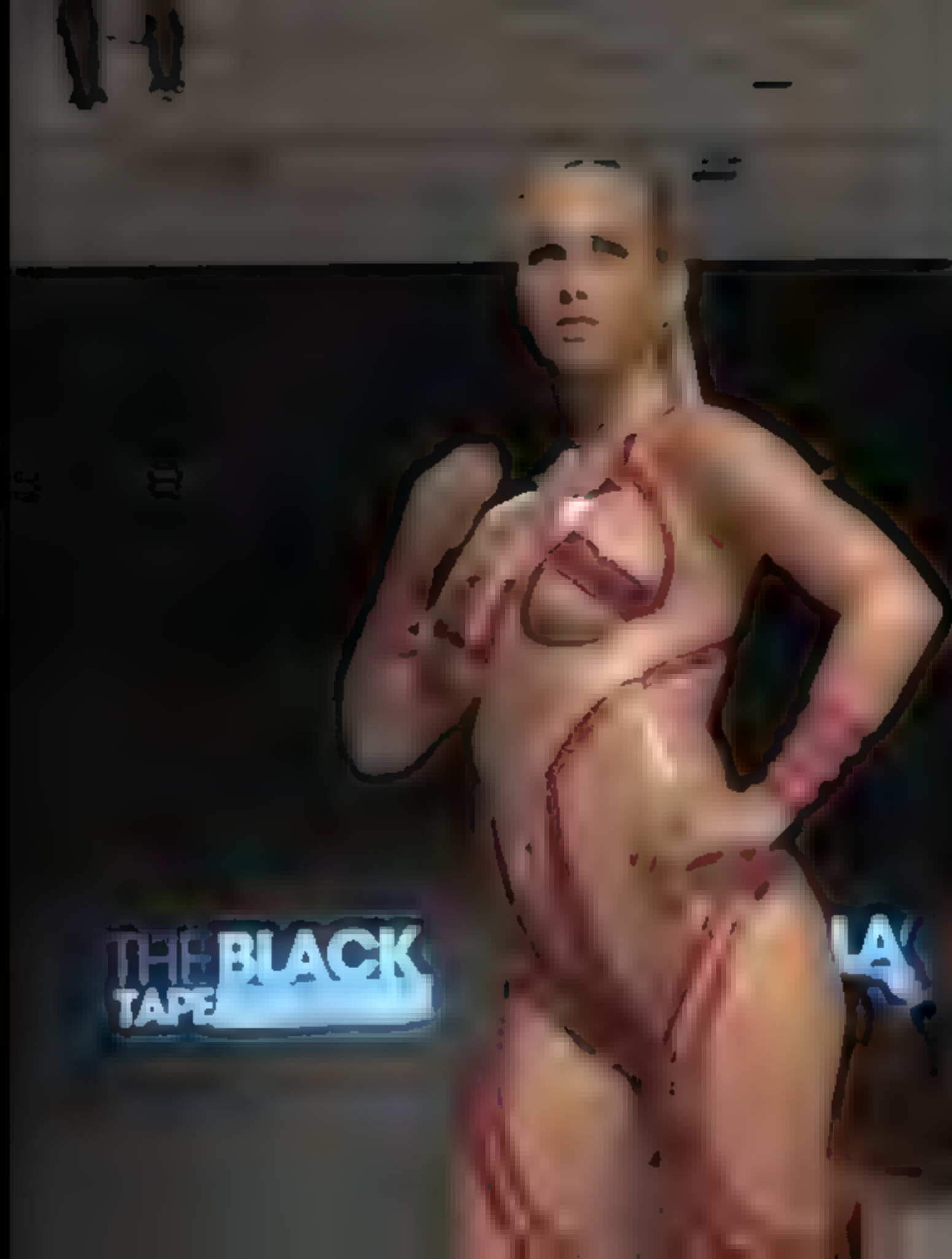


THE BLACK TAPE PROJECT



0:02 / 0:21

















**ВСЕГДА
не верьте
тому что
кажется,
верьте
ТОЛЬКО
доказательствам.**



Чарльз Диккенс. «Большие надежды» 1861 г.